



ZAHİDE ÇAKIR

İ.Ü.SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2018

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya (sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**PARKİNSON HASTALIĞI'NDA TRANSKRİPSİYON
FAKTÖRÜ, OKSİDATİF STRES VE İNFLAMASYON
İLİŞKİSİ**

ZAHİDE ÇAKIR ÇİLESİZ

**DANIŞMAN
PROF.DR.ELİF ÖZKÖK**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
SİNİRBİLİM PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI**YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Sinirbilim Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans öğrencisi Zahide ÇAKIR ÇİLESİZ tarafından Prof. Dr. Elif ÖZKÖK'ün danışmanlığında hazırlanan "Parkinson Hastalığı'nda Transkripsiyon Faktörü, Oksidatif Stres ve İnflamasyon İlişkisi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 20/06/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.



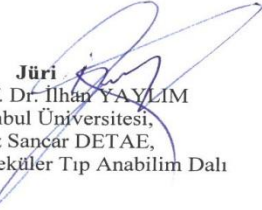
Jüri-Danışman
Prof. Dr. Elif ÖZKÖK
İstanbul Üniversitesi,
Aziz Sancar DETAE
Sinirbilim Anabilim Dalı



Jüri
Prof. Dr. H. Arzu ERGEN
İstanbul Üniversitesi,
Aziz Sancar DETAE
Moleküler Tıp Anabilim Dalı



Jüri
Prof. Dr. Bedi ÇAKMAKÇI
İstanbul Üniversitesi,
Aziz Sancar DETAE
Moleküler Tıp Anabilim Dalı



Jüri
Prof. Dr. İlhan YAĞLIM
İstanbul Üniversitesi,
Aziz Sancar DETAE,
Moleküler Tıp Anabilim Dalı



Jüri
Doç. Dr. Azize Esra BAŞAR GÜRSOY
Bezmialem Vakıf Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

ZAHİDE ÇAKIR ÇİLESİZ



İTHAF

Ayşe Hanzade & Ahmet Sina & Fatma Neslişah'a ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Desteği, yardımı, yol göstericiliği ile bu çalışmanın yapılmasında büyük katkısı olan, karakteri, düzenliliği, bilgi birikimi sayesinde her basamağı rahatlıkla aşabildiğim, her tez öğrencisinin sahip olması gereken bir danışman, akademik hayatımda bana çok büyük desteği olan sevgili Hocam Prof. Dr. Elif Özkök'e bu tez çalışmasındaki emeği, ilgisi ve takibi için çok teşekkür ederim.

Eğitim hayatımda çok büyük emeği olan, desteklerini her zaman hissettiğim babam Remzi akır ve annem Fatma akır'a,

Bu çalışmanın yapım aşamasında, öncesinde ve sonrasında bana destek olan, yardım eden eşim Mehmet Ali ilesiz'e katkılarından dolayı teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	Vİ
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	XV
ABSTRACT.....	XVII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Parkinson Hastalığı.....	4
2.1.1.Klinik Özellikler ve Tanısı.....	5
2.1.2.Motor Semptomlar.....	5
2.1.2.1.Bradikinezi.....	5
2.1.2.2.Tremor.....	6
2.1.2.3.Rijidite.....	6
2.1.2.4.Postüral İnstabilite.....	6
2.1.3.Motor Olmayan Semptomlar.....	6
2.1.3.1.Ağrı ve Duysal Semptomlar.....	7
2.1.3.2.Bilişsel İşlevlerde Bozukluk.....	8
2.1.3.3.Depresyon.....	8
2.1.3.4.Uyku Sorunları.....	8
2.1.4.Parkinson Hastalığı Patolojisi.....	8
2.1.4.1.Alfa-sinüklein Birikmesi.....	8
2.1.5.Dopamin.....	10
2.1.5.1.Dopamin Sentez Yolağı.....	11
2.1.5.2.Dopamin İletim Yolakları.....	13

2.1.5.3.Dopamin Metabolizması.....	15
2.1.5.4.Monoamin Oksidaz.....	16
2.1.5.5.Nöromelanin.....	16
2.1.5.6.Glutatyon.....	16
2.1.5.7.Demir.....	17
2.1.6.Parkinson Hastalığı Etiyolojisi.....	17
2.1.6.1.Çevresel Faktörler.....	17
2.1.6.2.Genetik Faktörler.....	18
2.1.6.3.Yaşlanma.....	19
2.1.6.4.Obezite.....	20
2.1.6.4.İdiyopatik Parkinson Hastalığı.....	20
2.1.7.Parkinson Hastalığı'nda Nöral Dejenerasyon Mekanizmaları.....	21
2.1.7.1.Eşleşme Bozucu Protein (UCP-4).....	21
2.1.7.2.Oksidatif Stres.....	23
2.1.7.2.1.Mangan Süperoksit Dismutaz (MnSOD).....	23
2.1.7.3.Mitokondriyal Fonksiyon Bozukluğu.....	25
2.1.7.3.1.Kompleks I Aktivitesi.....	25
2.1.7.3.2.Elektron Taşıma Zinciri.....	26
2.1.7.3.3.Mitokondriyal Fonksiyon Bozukluğu İle İlişkili Genler.....	27
2.1.7.4.Kalsiyum Sinyali.....	29
2.1.7.5.İnfalasyon.....	31
2.1.7.5.1.Tümör Nekrozis Alfa (TNF- α).....	33
2.1.7.5.2.Nükleer Faktör Kappa B (Nf-kB).....	35
2.1.7.5.3.Mikroglial Aktivite ve α -sinüklein İlişkisi.....	35
2.1.8. α -sinükleinin Aktiflediği Yollar.....	38
2.1.8.1.Nükleer Faktör Kappa B (Nf-kB) Yolağı.....	38
2.1.8.2.Mitojenle Aktive Protein Kinaz (MAPK) Yolağı.....	39
2.1.8.3.Toll Benzeri Reseptörler.....	39
2.1.8.4.CD36 ve Fc γ R Reseptörleri.....	41
2.1.9.Parkinson Hastalığı Benzeri Nörodejenerasyon Modellerinde Mikrogliaz.....	41
2.1.9.1. Metil -4-fenil - 1 ,2,5,6- tetrahidropiridin (MPTP) Modelleri.....	42
2.1.9.2. 6-Hidroksidopamin (6-OHDA) Modelleri.....	42
2.1.9.3. Liposakkarit (LPS) Modelleri.....	42

2.1.9.4. Alfa-sinüklein (α -sinüklein) Modelleri.....	43
2.1.9.5. Lösinden Zengin Tekrar Kinaz 2 Modelleri.....	43
2.1.10.Pro-İnflamatuar ve Anti-İnflamatuar Mikroglia.....	44
2.1.11.Mikroglia Aktivasyonunda Nükleer Faktör Kappa-B (Nf-kB) Rolü.....	45
2.1.11.1.G-Protein Sinyalizasyon Regülatörü 10 (RGS-10).....	47
2.1.11.2.Ring Finger Protein 11 (RNF 11).....	47
2.1.11.3.Nükleer Faktör Kappa B Temel Modülatörü (NEMO).....	47
2.1.11.4.Toll Benzeri Reseptörler ve Nf-kB.....	48
2.1.12.İmmün Sistem Düzenleyici İlaçlar ve Mikroglia.....	48
2.1.13.Polimofrizm Tanımı ve Kullanım Yararları.....	49
2.1.14.Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR).....	51
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
3.1.Katılımcıların Belirlenmesi.....	52
3.1.1.Katılımcıların Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	52
3.1.2.Katılımcıların Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	52
3.1.3.Kontrol Grubuna Dahil Edilme Kriterleri.....	53
3.2.Metod.....	53
3.2.1.Kullanılan Araçlar, Cihazlar.....	53
3.2.2.Yöntem.....	53
3.2.2.1.Periferik Kandan DNA İzolasyonu.....	53
3.2.2.2.Polimeraz Zincir Reaksiyonu = PCR (DNA'nın PCR ile Çoğaltılması).....	53
3.3.İstatistik.....	57
4.BULGULAR.....	59
5.TARTIŞMA.....	60
KAYNAKLAR.....	64
HAM VERİLER.....	98
FORMLAR.....	99
ETİK KURUL KARARI.....	105
PATENT HAKKI İZİNİ.....	106
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	107
ÖZGEÇMİŞ.....	108

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1.3. : Parkinson Hastalığı'nda Motor Olmayan Semptomlar ve İlgili Beyin Alanları ve Nörotransmitterler.....	7
Tablo 3.1: Real Time Siklus İşlemleri.....	55
Tablo 3.2: TNF- α ve UCP-4 RT-PCR Protokolü.....	55
Tablo 3.3: Nf-kB PCR Protokolü.....	56
Tablo 3.4 : MnSOD PCR Protokolü.....	57
Tablo 4.1 : UCP-4, TNF- α , MnSOD, Nf-kB Polimorfizmlerine Ait Genotip Ve Alleller.....	58
Tablo 4.2 : TNF- α -308 G/A(rs1800629) / UCP-4 C/T (rs10807344) kombinasyonunun dağılımı.....	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil2.1 : α -sinüklein Kümelenmesi.....	10
Şekil2.2: Dopaminin yapısı.....	11
Şekil 2.3 : Homovanilik Asitin Yapısı.....	12
Şekil2.4 : Dopamin Sentez Yolağı.....	12
Şekil 2.5: 1.Dopamin Yolakları. 2.Dopamin Üretimi, Yıkılması ve Sinaptik İletimi.....	13
Şekil 2.6 : α -sinüklein Fibrillojenezi.....	18
Şekil 2.7 : UCP'lerin Nöral Koruyuculuğu. Üretimi Artan Süperoksit İyonu (O_2^-), UCP'leri aktive eder.....	21
Şekil 2.8: Parkinson Hastalığı Patogenezinde Etkili Olduğu Düşünülen Fizyolojik Olaylar.....	28
Şekil2.9 : İnflamasyonun Parkinson Hastalığı'ndaki Rolü.....	31
Şekil 2.10: Sağlıklı Mikroglia ve İşlevsiz Mikroglianın Oluşumuna Etki Eden Faktörler ve Sağlıklı ve İşlevsiz Mikroglianın Neden Olduğu Olaylar.....	33
Şekil 2.11: Mikroglia'yı aktif hale getirerek oksidatif stres ve inflamasyona neden olan α -sinüklein, PH oluşum sürecinde bu mekanizma içerisinde bir döngü oluşturur.....	35
Şekil 2.12: α -sinüklein tarafından yönetilen mikrogliyada, aktif hale getiren sinyal yolakları.....	39
Şekil 2.13: Parkinson Hastalığı hayvan modellerinde Nf-kB & Mikroglia İlişkisi.....	45
Şekil 2.14 :DNA Polimeraz Zincir Reaksiyonunun Şematik Gösterimi.....	49

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

7R: Liganda Bağlı İyon Kanalı 7

ADP: Adenozin Difosfat

ATP : Adenozin Trifosfat

COMT : Katekol O-metiltransferaz

COX-2: Siklooksijenaz 2

cPLA-2: Sitolik Fosfolipaz A2

Cu+2: Bakır

DA: Dopamin

DAT: Dopamin Taşıyıcı

DDC: L-amino asit dekarboksilaz

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DOPA: 3,4-dihidroksi fenilalenin

EP2: Prostaglandin E2 Reseptör

ERK 1/2: hücre dışı sinyal düzenlenmiş kinazlar

FADH₂: Flavin Adenin Dinükleotit Fad

FAH:Fenialenin 4 Hidroksilaz

Fe⁺² : Demir

Fe⁺³: Demir Oksit

GBA: Glükosilseramidaz Beta

GSH: Glutasyon

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

HVA: Homovanilik Asit

IFN- γ : Interferon γ

IKK- α : I kappa-B kinase-alpha

IL-1 β : Interleukin 1 Beta

IL-6: Interleukin 6

iNOS: İndüklenebilen NOS

İPH: İdiyopatik Parkinson Hastalığı

JNK 1/2/3: c-Jun N-terminal kinazlar

L-dopa: Levodopa

LPS: Lipopolisakkaritler

LRRK2 : Lösinden Zengin Tekrar Kinaz 2

Mac-1: Makrofaj Antijen 1 Reseptör

MAO: Monoamin Oksidaz

MAO-A : Monoamin Oksidaz A

MAO-B : Monoamin Oksidaz B

MAPK: Mitojen Aktif Protein Kinaz

MHC II: Majör Doku Uygunluk Kompleksi II

MnSOD: Mangan Süperoksit Dismutaz

MPP+ : 1-metil 4-fenilpridinyum

MPTP : 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropridin

MtDNA: Mitokondriyal DNA

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat

NEMO: Nükleer Faktör Kappa B Temel Modülatörü

NF- κ B: Nükleer Faktör Kappa B

NMDA: N-metil-D-aspartat

NO: Nitrik Oksit

NOS: Nitrik Oksit Sentaz

eNOS: Endotel Nitrik Oksit Sentaz

iNOS: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

nNOS: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz

NOX: NADPH Oksidaz

O₂⁻ : Süperoksit Radikali

OH: Hidroksil

ONOO⁻: Peroksinitrit

P2X : Purinerjik Reseptör

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PH : Parkinson Hastalığı

PINK1: PTEN- Uyarılmış Protein Kinaz 1

PLD2: Fosfolipaz 2

PPAR- γ : Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptörler

RBD : REM Uykusu Davranış Bozukluğu

REM : Hızlı Göz Hareketleri

RGS 10: G-Protein Sinyalizasyon Regülatörü 10

RNT: Reaktif Nitrojen Türleri

ROT: Reaktif Oksijen Türleri

SN: Substantia Nigra

SNCA: Sinüklein Alfa

SNpc: Substantia Nigra Pars Compacta

SOD1: Süperoksit Dismutaz 1

SOD2: Süperoksit Dismutaz 2

TD: Tardif Diskinezi

TLR-4: Toll Benzeri Reseptörleri

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

UCH-L1: Ubikutin C Terminal Hidrolaz L-1

UPS: Ubikitin Proteazomal Sistem

VAT2: Sinaptik Veziküler Amin Taşıyıcı

VMAT2: Veziküler Monoamin Taşıyıcı

VTA: VentraL Tegmental Alan

YM-1: Kitinaz 3-benzeri-3



ÖZET

Çilesiz, Z. (2018). Parkinson Hastalığı'nda Transkripsiyon Faktörü, Oksidatif Stres ve İnflamasyon İlişkisi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Parkinson hastalığı (PH) en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biri olarak Substantia Nigra pars compacta (SNpc) bölgesindeki dopaminerjik nöronların kaybı sonucu meydana gelmektedir. PH'nın altında yatan mekanizmalar tam olarak açıklanamamasına rağmen son yapılan çalışmalarda, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve kronik inflamasyon mekanizmalarının hastalığın ilerlemesine katkıları olduğu gösterilmiştir. PH'nın SNpc bölgesinde reaktif glial hücrelerde Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) immünoreaktivitelerinin artmış olduğu bildirilmiştir. Eşleşme bozucu proteinler (UCP-4) mitokondrinin iç membranında yerleşmiştir, bu proteinler membran potansiyelinde azalmaya neden olarak oksidatif fosforilasyonda elektron transport zincirinde ATP sentezinde azalmaya sebep olmaktadır. Mitokondri sitozolünde yerleşik Mangan Süperoksit Dismutaz (MnSOD) oksidatif stresin oluşturduğu hasara karşı hücre içerisinde koruyucu görev alarak, süperoksit radikalinin hidrojen peroksit dönüştürülmesinde görevlidir. NF-kB'nin TNF- α tarafından aktif hale getirilmesiyle eşleşme bozucu protein 4'ün aktivitesini baskıladığı rapor edilmiştir. Bu literatür bilgilerinin ışığında, PH'da UCP-4 C/T (rs 10807344), TNF-alfa -308 G/A (rs 1800629), Nf-kB -94 İns/Del ve MnSOD Ala16Val polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda, yaş ve cinsiyetleri eşleştirilmiş olarak 85 sağlıklı kontrol ve 89 İdiyopatik Parkinson Hastası dahil edildi. Genomik DNA periferik kandan tuzla çöktürme yöntemiyle izole edildi. UCP-4 C/T (rs 10807344), TNF-alfa -308 G/A (rs 1800629) Taqman Prob ve primerler kullanılarak gerçek zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonuyla gerçekleştirildi. MnSOD Ala16Val, Nf-kB -94 İns/Del genotip tayinleri ise polimeraz zincir reaksiyonunu takiben kesim enzimi uzunluk polimorfizmi yöntemiyle yapıldı. Genotip ve allel frekansları SPSS 21 programında ki-kare yöntemiyle hesaplandı. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık sınırı olarak alındı. PH grubunda, UCP-4 TT genotip frekansının kontrol grubununkine göre anlamlı olarak düşük olduğu bulundu ($p < 0,01$). Gruplar arasında, TNF-alfa -308 G/A, Nf-kB -94 İns/Del ve MnSOD Ala16Val genotip ve allel frekanslarında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Eşleşme bozucu protein 4 TT genotipini taşımanın Parkinson hastalığı için koruyucu olarak önemli bir faktörü olabileceğini öne sürmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: UCP-4, TNF- α , Nf-kB, MnSOD, idiyopatik Parkinson hastalığı



ABSTRACT

Cilesiz, Z. (2018). "The Relationship Between Transcription Factors, Oxidative Stress and Inflammation in Parkinson's Disease". İstanbul University, Institute of Health Science, Neuroscience. İstanbul.

Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative disease which occurs by the loss of dopaminergic neurons in substantia nigra pars compacta (SNpc). Although the underlying mechanisms of PD is not clearly explained, it is demonstrated in the recent studies that mitochondrial dysfunction and chronic inflammation mechanisms have also contributed to the progression of disease. It was shown that immunoreactivities of Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) were increased in reactive glial cells of SNpc in patients with PD. Uncoupling proteins are localized in mitochondrial inner membrane, which observed to decrease mitochondrial membrane potential led to decrease of ATP synthesis in electron transport chain during oxidative phosphorylation. Manganese Superoxide Dismutase (MnSOD) which is located in the mitochondria cytosol has a protective role against oxidative stress' damage in the cytoplasm and MnSOD converts superoxide radical to hydrogen peroxide. It has been reported that the suppression of UCP4 activity was due to activated NF-kappa B binding that was stimulated by TNF-alpha. In light of this literature knowledge, we aimed to research the relationship between UCP-4 C/T (rs10807344), TNF-alpha -308 G/A (rs1800629), MnSOD Ala16Val, Nf-kB -94 Ins/Del polymorphisms in PD. In this study, we have enrolled age-and gender matched 85 healthy controls and 89 patients with Idiopathic Parkinson's Disease. Genomic DNA was isolated from peripheral blood by using salting out method. Genotypes of UCP-4 C/T TNF-alpha -308 G/A were performed using designed TaqMan Probes and primers in Real Time PCR (RT-PCR). MnSOD Ala16Val, Nf-kB -94 Ins/Del were genotyped polymerase chain reaction following restriction fragment length polymorphism. The frequencies of genotypes and alleles between groups were evaluated chi square test with SPSS 21 Software Programme. $p < 0.05$ was the limit of significance. In the PD group, it was found that TT genotype of UCP4 was found statistically lower than that of controls ($p < 0.05$). There were no significancies in the frequencies of TNF-alpha -308 G/A, MnSOD Ala16Val,

Nf-kB -94 Ins/Del genotypes between groups ($p>0.05$). We proposed that TT genotype of UCP-4 gene may be an important protective factor for PD.

Key Words: UCP-4, TNF- α , MnSOD, Nf-kB, Idiopathic Parkinson's Disease



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson Hastalığı 55 yaş üzeri bireylerde %1, 75 yaş üzeri bireylerde %3 görülme sıklığı ile en yaygın görülen nörodejeneratif rahatsızlıklardan biri olarak (Schapira ve ark. 2014), substantia nigra pars compacta'da ki dopaminerjik nöronların kaybı sonucu meydana gelir (Thomas ve ark. 2009). Hücre içinde kümelenmiş alfa-sinüklein kalıntıları patolojik olarak ayırıcı bir tanı olma özelliği taşır (Croisier ve ark. 2005). Nörotoksinler ve yaşlılık, risk faktörleri arasında görülmektedir (Trudler ve ark. 2015). Nörodejeneratif sürecin altında yatan etiyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın ortaya çıkmasından sorumlu olan genlerin tanımlanmaya çalışılmasına ilişkin çalışmalar devam etmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda mitokondriyal fonksiyon bozuklukları, artan oksidatif stres ve kronik inflamasyonun Parkinson Hastalığı'nın oluşumuna katkı sağladığı belirlenmiştir (Lesage ve Brice 2009). Nöroinflamasyon mekanizmalarının, nöral dejenerasyona neden olan olaylara katkısı ve nöral ölümlerde tetikleyici olması (Hirsch ve Hunot 2009) ile birlikte Parkinson Hastalığı'nın patogenezinde inflamasyon mekanizmalarının da etkili olduğunu göstermektedir (Hirsch 2000).

Yapılan bazı çalışmalara göre, reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumu Parkinson hastalığına yatkınlık için ayırıcı bir kriter olmaktadır (Gao ve ark. 2008). Parkinson hastalarında artan ROT (superoxid, hidroksil, H₂O₂ gibi), okside olmuş lipid, protein ve DNA moleküllerinin arttığı gözlenmiştir (Mosley ve ark. 2006). Oksidatif stres ROT ve hücrel antioksidan aktivite arasındaki dengenin bozulmasıyla ortaya çıkmaktadır. ROT oluşturan trozin hidroksilaz, monoamin oksidaz ve ROT oluşturan enzimlerin varlığından dolayı, Parkinson hastalığında dopaminerjik nöronlar oksidatif strese daha duyarlıdır (Muller ve ark. 2004). Ayrıca nigra dopaminerjik nöronları daha ilerde oksidatif strese katkısı olan superoksid radikali hidrojen peroksit radikalini oluşturan Fenton reaksiyonlarını katalizleyen demir iyonunu içermektedir (Bose ve ark. 2016). Bu demir iyonunun varlığı oksidatif strese katkıda bulunmaktadır. Nigral dopaminerjik nöronlar demir içermelerinden dolayı başlıca ROT kaynağıdır (Sulzer ve ark. 2013).

Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu oksidatif stresle Parkinson hastalığının patogenezinde önemlidir (Filosto ve ark. 2011). Parkinson hastalığının

etiopatogenezinde mitokondriyal fonksiyon bozukluğu oksidatif stresin diğ er önemli bir kaynağıdır (Golpich ve ark. 2016). Nöronlar aerobik solunumda ATP'ye son derece bağımlıdır lar. Aerobik solunumda da ATP'nin üretildiği oksidatif fosforilasyon sırasında (superoksid, H₂O₂) gibi radikalleri oluşturmaktadır (Haelterman ve ark. 2014). Reaktif oksijen türlerinden superoxid radikali olarak bilinen MnSOD veya SOD2 ile hidrojen peroksite çevrilmekte ve mitokondri matrisinde bulunan zararlı etkileri azaltılmaktadır (Belluzzi ve ark. 2012). Parkinson hastalarının frontal korteksinde SOD2 düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (Kirkinezos ve Moreas 2011). Yapılan çalışmalarda oksidatif stresle ilişkili olarak Parkin, DJ-1 ve PINK mitokondriyal proteinlerin eksprese eden gen mutasyonları saptanmıştır (Schapira ve ark. 2011).

Dopaminerjik nöronların özellikle monoaminoksidazlarla dopaminin metabolizması ve oksidasyonu sırasında Reaktif Oksijen Türlerine çok duyarlı oldukları bilinmektedir (Henchcliffe ve Beal 2008). Mikroglıadan serbestlenen süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve peroksinitrit gibi radikaller hücrelere zarar verme potansiyelindedirler (Dias ve ark. 2013). Mikroglial hücrelerin reaktif oksijen türlerinin zararlarına karşı antioksidan savunmayla kendilerini korurlar. Parkinson hastalığının patogenezinde MnSOD'da meydana gelen polimorfizmlerin ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (Alonso-Navarro ve ark. 2014). Nükleer faktör kapp a B (NF-kB) hem proinflamatuvarlar hem de antioksidan enzimlerin aktivitesinde önemli rol oynamaktadır (Morgan ve ark. 2010). MnSOD geninin aktivasyon ve ekspresyon kontrolü NF-kB transkripsiyon faktörünün kontrolü altında bulunmaktadır. NF-kB genin promotor bölgesinde bulunan -94 insersiyon/delesyon polimorfizminin bu genin aktivitesini etkilediği dolayısıyla inflamasyonu artmaktadır (Sun ve Zhang 2007).

Transkripsiyon faktörü olan NF-kB aktivasyonu proinflamatuvar sitokin olan TNF α ile özellikle oksidatif stres şartlarında indüklendiği bilinmektedir (Qidwai ve ark. 2011). Immunohistokimyasal çalışmalar ile Parkinson hastalığının patogenezinde hastaların substantia nigra bölgesinde TNF α immuno reaktif glial hücrelerin bulunduğu gösterilmiştir (Wahner ve ark. 2007). Nigrostriatal bölgede TNF α reseptörünün arttığı gösterilmiştir, proinflamatuvar sitokinlerin en önemlilerinden TNF alpha nigrostriatal dopaminerjik nöronların apoptotik ölümüne neden olacak olaylar zincirinin başlamasına neden olur (Mogi ve ark. 1994). TNF- α glutamat ilişkisi, inflamatuvar molekül

mekanizmalarını aktive ederek nörotoksitenin artmasıyla nöral ölüm, nöral fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (Dumont ve ark. 2011). Literatürde iskemik inme grubunda TNF α rs 1800629, -308 G/A polimorfizmde belirli bir farklılık gözlemlenmiştir (Kumar ve ark. 2016).

Substantia nigra da eşleşme bozucu proteinler, mitokondriyal matrix içinde bulunmuş eşleşme bozucu proteinler elektron transport zincirinden ATP sentezini azaltarak mitokondri membran potansiyelini etkiledikleri gözlemlenmiştir ve bu durumda nöral dejenerasyon ve hücre yıkımına neden olmaktadır (Wu ve ark. 2014).

Merkezi sinir sisteminde etkili olan eşleşme bozucu protein UCP-4'tür. Psikiyatrik hastalıklardan şizofreni ile ilgili mitokondriyal eşleşme bozucu proteinlerle ilgili yapılan genotip çalışması sonucunda nöronal eşleşme bozucu proteinlerin mitokondriyal fonksiyon bozukluğunda önemli rolleri olduğu gösterilmiştir (Mouffak ve ark. 2011). Bu çalışmada UCP-2 ve UCP-4 çalışılan SNP (rs 660339 ve rs 10807344)'leri arasında istatistiki anlamlar bulunmuştur (Yasuno ve ark. 2007). Yapılan literatür taramasında UCP-4 rs10807344 ile Parkinson hastalığı ile ilgili çalışma bulunamamıştır (Ramsden ve ark. 2012).

Parkinson Hastalığı'nın patogenezinde etkili olan oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve inflamasyonun TNF alfa, UCP-4, NF-kB ve MnSOD'da belirlenen gen polimorfizmlerinin hastalıkla ilişkisini incelemek amaçlanmıştır. Araştırmanın sonucunda Parkinson Hastalığı'nda oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu inflamasyon ilişkisi belirlenmiş bölgelerde incelenerek, çalışma sonrasında hastalığın patogenezinin anlaşılmasına yönelik fayda sağlanması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı merkezi sinir sisteminin bir parçası olan ekstrapiramidal sistem hastalığı olarak substantia nigra'dan striatum'a ve diğer bölgelere giden dopaminerjik nöronların bir kısmının kayba uğraması, diğer bir kısmının da hasar görmesi sonucu oluşur (Goswami ve ark. 2017). Hareket bozuklukları, korteks altı yapılar olan bazal gangliyonlar ve serebellum gibi bölgelerde işlev yitimi meydana gelmesi sonucu oluşur ve bu işlev yitimi motor hareketlerin birbiri ardına, zincirleme bir biçimde düzenlenmesine etki eder (Frey 2017).

James Parkinson 1817 yılında yayınladığı ve bir nöroloji klasiği haline gelen “Titremeli Felç Üzerine Bir Yazı” isimli makalesinde altı vaka örneği ile ilk defa hastalıkla ilgili bulguları belirlemiştir (Lewis 2012), bu vakalarda :

“Zeka ve duyularla ilgili bir sıkıntı olmaksızın, istem dışı titremeli hareket, hareketsizlik durumunda ve destek olduğu durumlarda bile istemsiz titremeler, azalmış kas gücü, gövdeyi öne eğme ve yürümekten koşmaya geçme eğilimi”

gibi semptomlar olduğunu belirtmiştir (Parkinson 1817). James Parkinson'un bu tanımlama ile hastalığın ilk şemasını oluşturmasından sonra, nörolog Jean Martin Charcot hastalığının ismini “Parkinson Hastalığı” olarak değiştirmiş ve William Gowers hastalıkla ilgili çalışmalarıyla bugünkü halini almasında önemli katkı sağlamıştır (Sánchez ve ark. 2015).

Yaşlanma ile yaygınlığı arttığı belirlenen Parkinson Hastalığı, 65 yaş üzeri bireylerin %1'ini etkilemektedir (Lang&Lozano 1998). Tüm yaş grupları dikkate alındığında bir yılda, PH oluş sıklığı 100.000 kişide 8 ve 18 vaka arası bulunmuştur (de Lau & Breteler 2006). 50-59 yaş altı her 100.000 kişide 107 vaka, 70-79 yaş arası her 100.000 kişide 1087 vaka, 85 yaş ve üzeri her 100.000 kişide 4300 vaka sıklığı görülmektedir (Elbaz ve ark. 2016). Erkeklerde daha çok görülmeyle birlikte, PH sahip olma olasılığı 55-85 yaş arası erkeklerde %6.1, kadınlarda aynı yaş grubunda PH yakalanma ihtimali %4.2 olarak bulunmuştur (de Lau ve ark. 2004)

Nöral hücre kaybı ve dejenerasyonunun artmasıyla birlikte hastalığın belirli bir evresinden sonra PH'na sahip bireylerde tremor, rijidite, bradikinezi, postural instabilite gibi motor semptomlar (Playfer 1997) ,bilişsel hasarlar, REM uyku davranışı bozukluğu (RBD), hipozemi, depresyon gibi motor olmayan semptomlar görülebilmektedir (Chaudhuri ve ark. 2006).

2.1.1.Parkinson Hastalığı Klinik Özellikler ve Tanısı

Parkinson hastalığı'nın teşhisi detaylı bir özgeçmiş ile beraber nörolojik muayene ile önceleri “Parkinson Disease Society Brain Bank” (Hughes ve ark. 1992) kriterlerine göre yapılmakta günümüzde ise daha yaygın olan “International PD and Movement Disorder Society” kriterlerine uygun olarak değerlendirilmekte ve tanı konmaktadır (Postuma ve ark. 2015). Bradikinezi ana semptom olarak karşımıza çıkar, istirahat tremoru, rijidite, postural instabiliteye (Kulisevsky ve ark. 2013) fonksiyonel görüntüleme ile elde edilen striatal dopamin seviyesindeki anomaliler ve istirahat tremoru, rijidite eşlik eder (Finsterer 2010). Donuk yüz ifadesi, duyguların belirtilmesinde sorunlar, konuşmada yavaşlık, ritim ve melodiden yoksun konuşma hastalarda ilk muayene esnasında görülen belirtilerdendir (Lees ve ark. 2009). Motor semptomların ortaya çıkışı, substantia nigradaki dopaminerjik nöronların %30-50'sinin kaybından sonra meydana gelmektedir (Fearnley ve ark. 1991). Substantia nigrada meydana gelen bu nöral kayba Lewy cisimciklerinin ortaya çıkışı eşlik eder (Kalia ve Lang 2015). Klinik teşhis hastalığın ileri evresinde gerçekleştiğinden, semptomlara yönelik dopaminerjik tedaviler etkili olsa bile nöral kaybı önlemede yetersiz kalmaktadır ve koruyucu özelliğini yitirmektedir. (Noyce ve ark. 2017).

2.1.2.Parkinson Hastalığı Motor Semptomları

2.1.2.1.Bradikinezi

Bradikinezi, istemli ve istemsiz hareketlerde kısıtlanma ve hareketlerin sıklığı ve sayısında azalma olarak tanımlanmaktadır (Klocgether 2004). Yürümede güçlük ve yavaşlık, kol ve elleri sallamada zorlanma, küçük adımlar, öne eğilmiş bir gövde, genel olarak hareketlere başlama ve gerçekleştirilmede yavaşlık ve beceri güçlüğü olarak kendini göstermektedir (Fahn 2008) .Bazal gangliyonların bir parçası olan globus

pallidus ve putamen'de bradikinezinin ilerlemesiyle ilişkili olarak artan aktivite bulunmuştur (Lozza ve ark. 2002).

2.1.2.2. Tremor

Parkinson Hastalığı olan bireylerde en sık karşılaşılan ikinci bulgu olan tremor, düşük frekanslı (4-6 Hz) olarak istirahat halinde titreme olarak görülmektedir (Jankovic ve ark. 1999). PH'nın diğer motor bulgularından ayrılan özelliği tremorun hastadaki tremor seviyesinin dopaminin az miktarı ile ilişkili olmaması ve dopamin tedavisine cevap vermemesidir (Hallett 2011).

2.1.2.3. Rijidite

Eklemlerin yavaş ve pasif hareketi, hareket esnasında bir direnç oluşmasıdır (Tatton&Lee 1975). Hızdan bağımsızdır, kasların esnekliğinde azalma meydana gelir ve herhangi bir eklem bölgesinde direnç oluştuğunda kaslar eski haline dönmemektedir, en son haliyle kalırlar (Delwaide 2001). Fleksör kaslarda rijidite daha sık görülür, yavaş hareket esnasında olması rijiditeyi Parkinson'a özgü kılmaktadır (Andrews ve ark.1972).

2.1.2.4. Postüral Instabilite

Parkinson hastalığının başlangıcında hemen görülmemekle birlikte, hastalığın ortaya çıkmasından yaklaşık 5 yıl sonra ilk ataklar başlamaktadır (Marttila & Rinne 1977). Postür değişikliklerinde dengenin sağlanmasının hasar görmesi sonucu oluşmaktadır (Kim ve ark. 2012). Hastalığın ileri evrelerinde postürde 45 derecelik bir açıyla eğilme, gövde yanal fleksiyonu (Pisa Sendromu) diğer postural sorunlar olarak ortaya çıkabilmektedir (Erro & Stamelou 2017).

2.1.3. Parkinson Hastalığının Motor Olmayan Semptomları

Motor olmayan semptomların anatomik dağılımı, periferik sinir sistemi ve ağrı ilişkisi (Tinazzi ve ark. 2006), serebral korteks ve bilişsel sorunlar, kaygı, depresyon, uyku bozuklukları ve beyin sapı ilişkisi (Stacy 2011) şeklinde görülmektedir. Motor olmayan bulguların ortaya çıkışı, motor bulgulardan daha önce gerçekleşmekle birlikte (Erro ve ark. 2013) nöropatolojik süreçlerin farklılığı sonucunda erken ve geç evre bulguları farklılaşmaktadır (Halliday ve ark. 1990). Tablo-1'de beyin bölgeleri ve nörotransmitterlerin etki ettiği motor olmayan semptomlar görülmektedir.

Tablo 2.1.3. : Parkinson Hastalığı'nda motor olmayan Semptomlar ve ilgili beyin alanları ve nörotransmitterler. (Schapira 2017)

Motor Olmayan Semptomlar	İlgili Beyin Alanı	İlgili Nörotransmitter
Hipozemi	Olfaktör Bulb ve Amigdala	P Maddesi, Asetilkolin
Renkli Görmenin Hasarı	Retina	Dopamin
Halüsinasyonlar	Oksipital korteks	Dopamin
Ağrı	Basal ganglion, locus coeruleus, rafe çekirdeği, amigdala ve talamus	Dopamin, serotonin ve noradrenalin
Kaygı	Basal ganglion	Dopamin ve noradrenalin
Depresyon	Limbik ve kortikal alanlar	Dopamin ve noradrenalin
Erken bilişsel disfonksiyon	Frontal korteks	Dopamin
Demans	Temporal, paryetal ve oksipital loblar	Asetilkolin
Uyku Bozukluğu	Hipotalamus, retiküler formasyon	Hypocretin, dopamin ve serotonin

2.1.3.1. Ağrı ve Duysal Semptomlar

Hastaların yaşam kalitesini etkileyen ağrı sorunları, premotor evrede kendini göstermeye başlar (Tseng&Lin 2017). Hastaların şikayetleri göz önüne alındığında, parkinson hastalığına sahip bireylerde görülebilecek ağrı çeşitleri, kas ve iskelet sistemi ağrıları, nöropatik ağrılar, ilaç tedavisi sonucu ortaya çıkan distonik ağrı ve hastalığa bağlı merkezi ağrı olarak tespit edilmiştir. (Beiske ve ark. 2009).

Hastaların %90'ından fazlasında koku alma ile ilgili sorun olan hipozemi bilateral olarak gelişmektedir (Bohnen ve ark. 2008). Hipozeminin gelişimine bakıldığında, medullanın alt kısmında Lewy cisimciklerinin artışı ve yayılması Parkinson Hastalığı'nda hipozeminin gelişmesinde etkili olmaktadır (Braak ve ark. 2003).

Görme keskinliği, kontrast duyarlılığı, renk ayrımı, hareket algısı, görsel bilgi işleme süreçlerindeki hız değişimleri görme sorunları içerisinde yer almaktadır (Diederich 2002). Retinadaki sinir hücreleri ve oksipital korteksteki Lewy cisimcikleri, gözde düzenleyici etkisi olan D1 dopamin reseptörleri (Bodis ve Wollner 2009) ve dopaminerjik internöron olan amakrin hücrelerinin kaybı sonucu (Bradica ve ark. 2014), parkinson hastalarında görme sorunları meydana gelmektedir.

2.1.3.2. Bilişsel İşlevlerde Bozukluk

Lewy cisimciklerine bağlı demans hastalığının seyri boyunca yıllar geçtikçe artmaktadır ve beraberinde bilişsel sorunları getirmektedir. Korteksin alpha sinüklein tortuları ile fonksiyon kaybına uğraması sonucunda demansı olmayan hastalarda demans gelişmeye başlamaktadır (Stern ve ark. 1993). Yürütücü işlev, dikkat, vizüospasial, tanıma geri çağırma gibi hafıza süreçleri ve bilgi işleme süreçlerinde yavaşlama görülmektedir (Aarsland ve ark. 2009). Gen farklılığına bağlı olarak bilişsel sorunların ortaya çıkma ihtimali değişiklik gösterir, buna göre LRRK-2 ve Parkin'in aktif olduğu PH'da bilişsel hasar az seviyede (Kalia ve ark. 2015) olmakla beraber GBA gen mutasyonu olan PH'da hasar daha çok olmaktadır (Neumann ve ark. 2009).

2.1.3.3. Depresyon

Parkinson hastalığında depresyonun gelişimini açıklayan iki yaklaşım bulunmaktadır. Bunlardan ilki Braak'ın Lewy patolojisinin yayılımını açıkladığı evrelerindeki 2. evrede beyinsapında bulunan serotonerjik raphe çekirdeğinin ve substantia nigra'nın etkilenmesiyle depresyon ve motor bulgularının gelişiminin başlamasıdır (Braak ve ark. 2003). PH'da depresyon gelişimini açıklayan ikinci hipotez ise proinflamatuvar sitokinlerin noradrenerjik, serotonerjik ve dopaminerjik yollardaki iletimi etkilemesi ve bunun sonucunda depresyona benzer bir tabloyu ortaya çıkartmasıdır (Rocha ve ark. 2014).

2.1.3.4. Uyku Sorunları

Hastaların %64'ü uyku sorunları yaşamaktadır (Loddo ve ark. 2017). PH'na sahip bireylerde gündüz uykusunda artma, uykunun parçalanması, REM davranış bozukluğu gibi uyku problemleri görülmektedir (Davis ve Racette 2016).

2.1.4. Parkinson Hastalığı Patolojisi

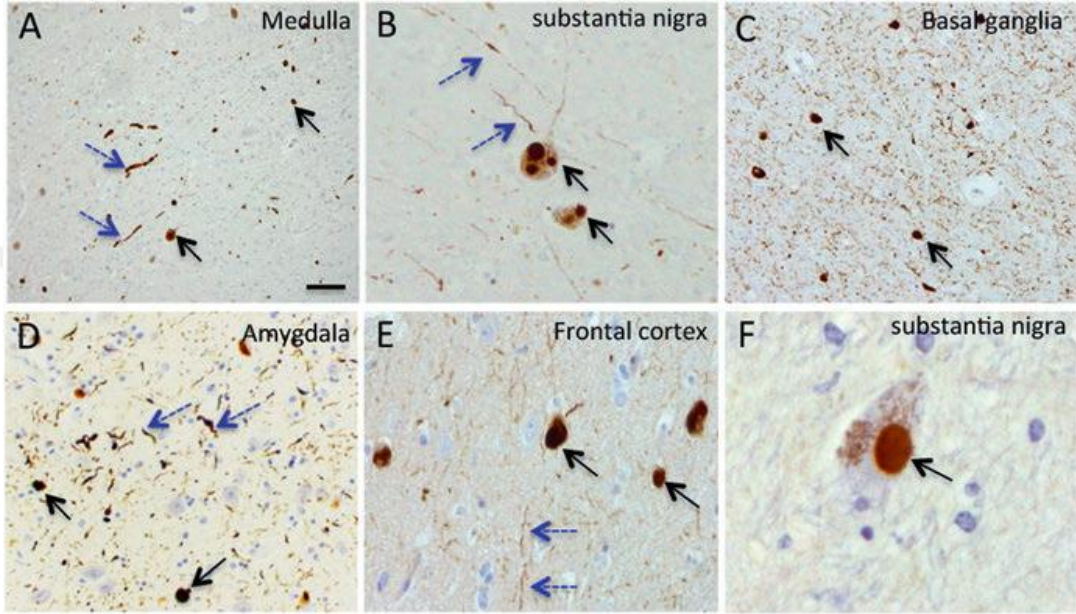
2.1.4.1. Alfa sinüklein (α -sinüklein) Birikmesi

Arvid Carlsson kendisine nobel kazandıran dopamin ile ilgili çalışmalarında, ilk başta dopaminin bazal ganglia'da biriktiğini, dopamin seviyesindeki değişimlerin motor

hareketlerde farklılıklar oluşturduğunu ve levodopa (L-dopa) takviyesi ile dopamin seviyesini arttırmanın parkinson hastalığının tedavisinde etkili olabileceğini bulmuştur (Carlsson 1971). Parkinson Hastalığı'nın patolojik özeliği dopaminerjik nöron kaybıdır. Hastaların ölümünden sonra yapılan incelemelerde, dopaminerjik nöron kaybının %60 olduğu, bu kayıba bağlı olarak corpus striatum'daki nöronların %80'inde işlev bozukluğu tespit edilmiştir (Zigmond ve Burke 2002). Motor semptomlarda etkili olan bu dopamin kaybına ilaveten, motor olmayan semptomlar bazal gangliadaki patolojinin diğer bölgelere sıçraması sonucu oluşur. Azalan dopaminin yerine konulması, motor olmayan semptomların iyileşmesine katkı sağlamamaktadır, hastalığın ilerlemesiyle dopamin takviyesine rağmen motor olmayan semptomlar hastalık nedeniyle varolan yetersizliğe katkı yapmaktadır (Hely ve ark. 2005).

Patolojik iz olarak sitoplazma içinde yer alan eozinofilik protein tortuları olarak adlandırılan Lewy cisimcikleri bulunmaktadır (Forno 1999). Anormal biçimde katlanmış proteinlerin birleşiminden oluşan Lewy cisimciklerinin hücre gövdesinde biriken α -sinüklein proteini, hastalığın oluşum basamaklarından ilkinin oluşturmaktadır (Goedert ve ark. 2013). Beyin içinde kaudalden rostrale doğru, periferik sinir sisteminden başlayan santral sinir sistemine doğru yayılan altı kademelik bir Lewy patolojisi bulunmaktadır (Braak ve ark. 2003). Braak ve ark.'nın yaptığı çalışmalar sonucunda belirledikleri altı evrenin birincisinde, periferik sinir sistemi, olfaktör sistem, medullada Lewy oluşumları görülür. Lewy cisimciklerinin yayılımı ikincil olarak pons ve omurilik gri maddesinde, üçüncü evrede pedunculo-pontine çekirdek, substantia nigra pars compacta, bazal ön beyin, amigdalanın merkezi çekirdeğinde Lewy oluşumları, dördüncü evrede ventral claustrum, stria terminalis, talamusun intralaminar çekirdeği, andromedial temporal mesocortex, hipokampusün CA2 bölgesi ve amigdalanın kortikal ve bazolateral çekirdeklerinde Lewy cisimcikleri oluşur. Lewy patolojisinin beşinci ve altıncı evrelerinde çeşitli kortikal bölgelerde oluşumlar görülmektedir (Braak ve ark. 2003). Lewy patolojisinin birinci ve ikinci kademelerinde premotor semptomların ilk atağı, 3. kademe dopamin eksikliğine bağlı motor semptomlar, 4. ve 6. kademelerde motor olmayan semptomlar görülmeye başlanır (Kalia ve ark. 2015). Kortikal yayımlı Lewy cisimcikleri ve demans arasında bir ilişki bulunmuş (Irwin ve ark. 2012) ve bu da Lewy cisimcikleri ile, Parkinson hastalarının bilişsel sorunları arasındaki ilişkiye bir kanıt oluşturmaktadır (Kalia ve ark. 2015).

α -sinükleinin tek başına nöral kaybı oluşturmamakta, α -sinükleinin çeşitli formları; “küçük nokta şeklinde” veya “kısa iplik şeklinde olanlar” (Saito ve ark. 2003), “2-100 α -sinükleinden oluşan çözünür oligomer veya monomerler” (de Genst ve ark. 2010), “presinaptik birikimler” (Schulz 2010) nöral toksisitede etkili olmaktadır (Kalia ve ark. 2015).



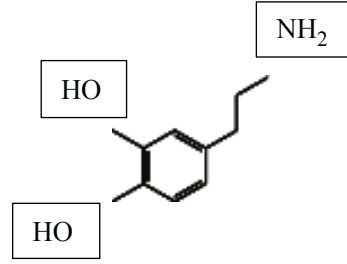
Şekil 2.1. : α -sinükleinin kümelenmesi , siyah oklar Lewy cisimcikleri, mavi oklar Lewy nevitleri (Noyce ve ark. 2017)

α -sinükleinin dopamin ile olan ilişkisi, dopamin sentezinde görevli enzimlerin hareketinin , sinaptik vezikül işlevinin ve sinaptik boşluğa dopamin salınımının, dopamin taşıyıcılarının hücre yüzeyine hareketinin kontrolü ve düzenlenmesinde görülebilmektedir (Blandini 2012).Lewy patolojisine ilave olarak hastalığı meydana getiren çevresel ve genetik faktörler bulunmaktadır.

2.1.5.Dopamin

Adrenal medulladan salınan dopamin (3,4-dihidroksifeniletamin) bir monoamin olmakla beraber, aynı zamanda merkezi sinir sistemi içerisinde nörotransmitter olarak görev yapmaktadır. Duygudurum, motor kontrol, hareketler, uyku, ödül mekanizmaları,

öğrenme ve dikkat gibi pek çok işlevde önemli rol oynamaktadır (Basu ve Dasgupta 2003).



Şekil 2.2.: Dopaminin yapısı

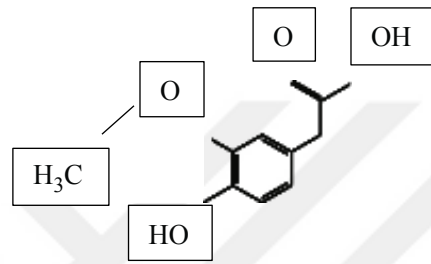
1939 yılında Blaschko katekolaminlerin sentez yollarını açıklamış ve dopaminin adrenal ve noradrenalin sentezi için bir öncül olduğunu belirtmiştir (Bhagvat ve ark. 1939). Dopaminin beyinde farklı miktarlarının olmasına ilave olarak, kromafin granül amin taşıyıcı ve sinaptik vezikül amin taşıyıcı inhibitörü olan reserpin ile yapılan çalışmalar (Ashe ve ark. 2011 , Sievert ve ark. 2007) ve de L-DOPA inhibitörü ile yapılan diğer çalışmaların sonuçları bir araya getirilerek, dopaminin motor işlevlerin düzenlenmesinde görev aldığı tespit edilmiştir (Arreola ve ark. 2016). DA ile yapılan ilk çalışmalar dopaminin kaudat çekirdekte ve daha sonra da striatumda fazla miktarda bulunduğunu göstermiştir (Ehringer ve Hornykiewicz 1998).

Parkinson hastalığının ailesel geçişli veya kendiliğinden olan çeşitlerinde en belirgin bulgu olan striatuma giden, substantia nigradan çıkan dopamin yollarında yer alan nöronların kendilerine ait bazı özellikleri olan aksonlarının çok sayıda ve miyelinsiz olması nedeniyle enerjiye olan ihtiyaçlarının artmasına ve bu nöronların kendilerine has özellikleri olan enerji ihtiyacının karşılanması konusunda daha duyarlı olmalarına neden olmaktadır (Bolam ve Pissadaki 2012).

2.1.5.1. Dopamin Sentez Yolağı

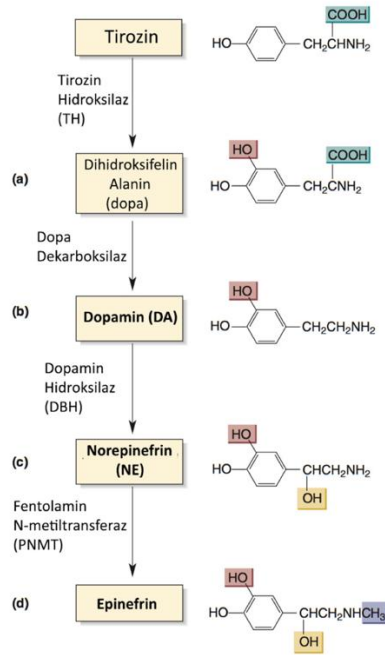
İnsan bedeninde fenilalenin 4 hidroksilaz (FAH) yardımıyla fenilalenin (Arreola ve ark. 2016) tarafından sentezi yapılan tirozin, tirozin hidroksilaz (TH) yardımıyla DOPA'ya çevrilmektedir. Adrenal medulla, sempatik sinir uçları ve beyinde DOPA'dan dekarboksilasyon yolu ile dopamin elde edilir. Diğer bir katekolamin grubu olan

epinefrin ve norepinefrin dopaminin hidroksillenmesi yoluyla oluşmaktadır. Dopaminin hidroksillenmesi sürecinde görevli koenzimler Cu^{2+} ve askorbik asittir. Monoamin oksidaz (MAO) ve katekol O-metiltransferaz (COMT) aracılığıyla katekolaminler yıkılmaktadır (Axelrod ve Weinshilbom 1971). MAO-A ve MAO-B mitokondrinin dış zarında yer alır ve oksidatif deaminasyon ile hücre içine girmek isteyen yüksek miktarda dopaminin sitozole geçişinden sorumludurlar (Jenner ve Langston 2011). Homovanilik asit MAO-B tarafından yıkılan dopaminin son ürünüdür (Elsworth ve Roth 1997).



Şekil 2.3 .: Homovanilik Asitin Yapısı

Tirozinden nörotransmitterlerin sentezi 3 aşamadan oluşmaktadır. İlk olarak sitozol içerisinde DOPA (3,4-dihidroksifenilalenin) oluşumunun TH'nin katalizlenmesiyle oluşmasıdır bu sürece halka hidroksilasyonu denmektedir. İkinci basamak dekarboksilasyon süreci, aromatik L-amino asit dekarboksilaz (DDC) enzimiyle DOPA'nın dopamine dönüştürülmesidir. Dopaminerjik nöronların presinaptik veziküllerde dopamin depolanır (Elsworth ve Roth 1997).



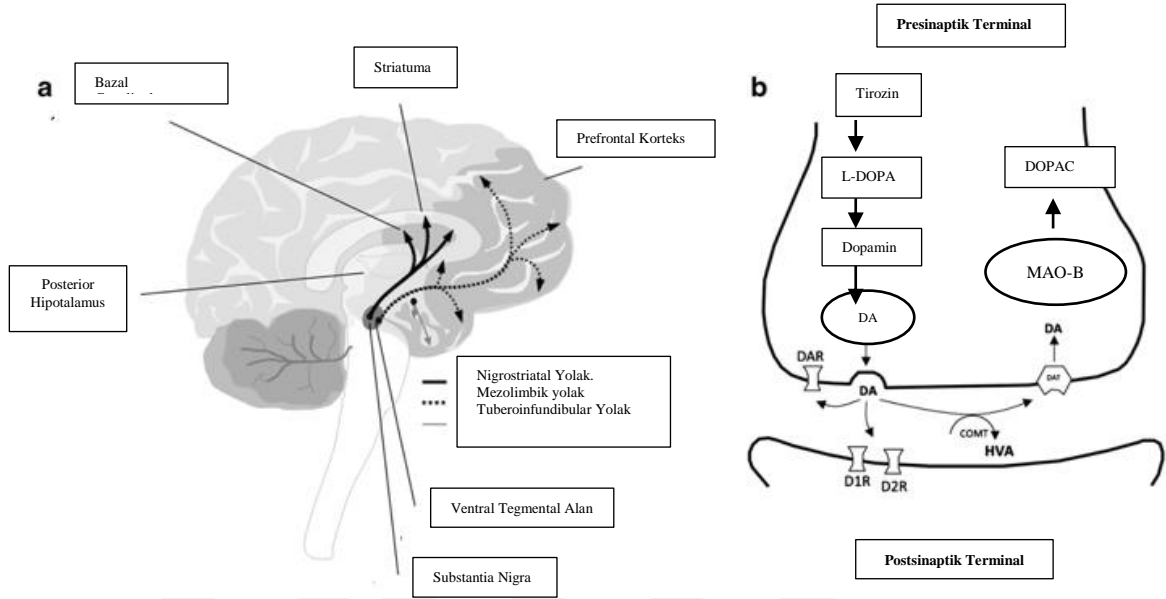
Şekil 2.4. : Dopamin Sentez Yolağı

Dopamin kan beyin bariyeri tarafından engellendiğı için Parkinson hastalığı tedavisinde DOPA kullanılmaktadır. Dopaminin yıkımını gerçekleştiren MAO'nün inhibitörleri verilerek, homovanilik asit (HVA) oluşumu engellenmeye çalışılmaktadır (Dias 2013).

Dopamin sinaptik boşluğa salındıktan sonra DAT ile toplanılarak, sitozol içerisinde yer alan VAT2 (sinaptik veziküler amin taşıyıcı) yardımıyla veziküller içerisine yerleştirilir. Dopaminin oksitlenmesinde siklooksijenazlar, peroksidazlar, sitokromlar, oksidazlar ve oksijenazlar yer alabilmektedir.

2.1.5.2. Dopamin Yolakları

Dopamin beyinde substantia nigra (SN) ve Ventral Tegmental Alan (VTA) ve hipotalamusta üretilir. SN ve VTA'da yer alan hücre gövdelerinde dopamin üreten bu dopaminerjik nöronlar belirli beyin alanlarına (striatum) yansımalar göndererek dopaminin depolanmasına ve salınmasına neden olurlar, bu yolağı Nigrostriatal Yolak, projeksiyonların prefrontal kortekse yansıtılıp burada dopamin salınımı ve depolanmasına neden olan mezokortikal yolak, çok sayıda dopamin reseptörü içeren akkumbens çekirdeğine projeksiyon yapılmasıyla mezolimbik yolak aktif hale getirilir (Brink ve ark. 2017). Tuberoinfundibular yolak ise pitüiter beze projeksiyon yapılmasıyla buradaki dopaminin salınımını ve depolanmasını sağlar (Brink ve ark. 2017).



Şekil 2.5: 1. Dopamin Yolakları. 2. Dopamin üretimi, yıkılması ve sinaptik iletimi (Brink ve ark. 2017)

Şekilde gösterilen dopamin yolları, beyindeki dopamin üretimi ve varlığı tamamen temsil etmez, talamusun dopamin sistemide beyin dopamin yolları arasında önemli bir yere sahiptir

Mezokortikal yolaktaki dopamin varlığı bilişsel fonksiyonlarla ilgiliyken, mezolimbik yolaktaki dopamin aktivitesi ödül sistemi, tatmin, pozitif pekiştireçler ile ilgilidir. Substantia nigradan dorsal striatumdaki putamene taşınan dopaminin nigrostriyal yolağı motor kontrol ve bilişsel fonksiyonlarla ilişkilendirilir. Tuberoinfundibular yolak uyarımı hormonların düzenlenmesi, VTA, amigdala, hipokampus ve singülat kortekse projekte edilen dopamin yolları da vardır. Dopamin bu projeksiyonlar sayesinde hafıza ve duygulanım süreçlerine etki etmektedir.

Parkinson hastalığına çevresel ve genetik faktörlerin ortak etki etmesine rağmen, vakaların çoğu idiyopatikdir, sadece %5- %10 arası genetik anomoliler içerir (Corti ve ark. 2011). Nedeni ne olursa olsun en önemli belirti olan dopaminerjik nöron kaybı hastalarda görülmektedir.

2.1.5.3. Dopamin Metabolizması

Substantia nigradaki dopaminerjik nöronlarda meydana gelen seçici kayıp, DA'nin oksidatif stress için bir kaynak olabileceğini göstermektedir (Segura-Aguilar ve ark. 2014). DA üretimi gerçekleştikten sonra, VMAT2 (veziküler monoamin taşıyıcı) tarafından alınır ve sinaptik veziküller içerisinde depo edilir (Blesa ve ark. 2015). Hasar görmüş sinir hücrelerinde, sinaptik veziküllerin dışındaki DA miktarı fazla ise, DA çok kolay bir biçimde MAO (Monoamin Oksidaz) tarafından metabolize edilir veya oto-oksidasyon yoluyla ROT'ne çevrilir (Zucca ve ark. 2014). Azaltılmış VMAT2 ekspresyonu ile, farelerde DA kullanımının hasara uğratılması sonucunda dopamine bağlı zehirlenme ve nöral ölüm gerçekleşmiştir (Caudle ve ark. 2007). Bu oksidatif stres oluşumu mitokondriyal solunum mekanizmalarını değiştirir ve mitokondrielerin seçici geçirgen gözeneklerindeki iletimi değiştirir (Berman ve Hastings, 1999). Dopaminin oto-oksidasyonu sonucunda DA kinonlar veya DA semikinonlar oluştururlar (Sulzer ve Zecca 2000). Nörotoksinler ve metamfetamin zehirlenmesinin tarafından zarar gören DA kinon formasyonu, PH'nın, L-DOPA tedavisi uygulanmış modellerinde görülmektedir (Asanuma ve ark. 2003). DA kinonları bazı proteinleri değiştirebilmektedir bunlar parkin, DJ-1, SOD2, α -sinüklein ve UCH-L1'dir (Belluzzi ve ark. 2012). DA kinonları aynı zamanda DAT (dopamine taşıyıcı) ve TH (tirozin hidroksilaz)'ın aktivitesini kısıtlar (Kuhn ve ark. 1999), mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna neden olur (Lee ve ark. 2003), kompleks I aktivitesinde bozulma (Jana ve ark. 2007), mitokondride değişikliğe neden olmaktadır (Gluck ve Zeevalk, 2004). PH'nın substantia nigralarında (Ohtsuka ve ark. 2013), nöromelanini oluşturan NADPH'nın tüketimi ve redoks zinciri bozulması sonucu serbest radikal oluşumu gerçekleştiren artmış miktarda aminokrom, DA kinonları tarafından oksitlenir (Sulzer ve ark. 200). Striatuma enjekte edilen DA sonucu artan oksidasyon sonucunda dopaminerjik terminallerde hasar oluşur (Rabinovic ve ark. 2000). Farelerde DAT yoluyla dopaminin yüksek miktarlarda alınımı, oksidatif stres, sinir hücresi kaybı ve motor hasarla sonuçlanmıştır (Masoud ve ark. 2015).

2.1.5.4. Monoamin Oksidaz (MAO)

Dopamin oto-oksidasyon yolu ile serbest radikal ve kinonlar oluşturan bir moleküldür ve bu fonksiyon tirozin gibi enzimler, metaller ve oksijen tarafından gerçekleştirilir

(Munoz ve ark. 2012). MAO ve COMT dopamine metabolizmasında yer alan diğer enzimlerdir ve mitokondrinin dış membranına yerleşik MAO-A ve MAO-B, sitoplazma içerisindeki yüksek orandaki dopaminin miktarını değiştirerek oksidatif deaminasyonu hızlandırır (Jenner ve ark. 2011). Dopamin düzeyleri katekolaminerjik nöronlarda bulunan MAO-A tarafından oksidatif yolla metabolize edilmektedir. Yaşlanma ve PH'da artan yaşlanmaya ilave olarak glial hücrelerde dopaminin metabolize edilmesini sağlayan MAO-B enziminin arttığı gösterilmiştir (Saura ve ark. 1997).

MAO-B enzimiyle dopamin metabolizması sonucunda H₂O₂ (hidrojen peroksit) üretimine sebep olmaktadır (Dias ve ark. 2013). H₂O₂ membranları kolayca geçebilme özelliği sayesinde, komşu dopaminerjik nöronların membranlarından geçerek hücre içerisinde Fe²⁺'yi aktive ederek reaksiyona girer ve hidroksil radikalının oluşmasına neden olur (Nagatsu ve Sawada 2006, Kumar ve Andersen 2004).

2.1.5.5.Nöromelanin

Nöromelanin beyinde katekolaminerjik nöronlar tarafından sentezi gerçekleştirilen bir pigment olarak dopamininin oksidasyonu ile oluşturulmaktadır, (Fedorow ve ark. 2005). Nöromelaninin PH'ındaki rolü tam olarak bilinmemekle beraber, substantia nigralarında yapılan nöromelanin analizinde nöromelaninin metallerle olan ilişkisi, demir için hücre içinde bir depo görevi gördüğünden artmış demirin hastalık patolojisine katkısı olduğu düşünülmektedir (Bohic ve ark. 2008, Double ve ark. 2003, Jellinger ve ark. 1993). Melanin kullanılarak yapılan boyamada, nöronlarda α -sinüklein ekspresyonunun arttığı (Gründemann ve ark. 2011) ve α -sinüklein kümelenmelerinin substantia nigra hastalığının erken evresinde yayıldığı bulunmuştur (Xuan ve ark. 2011).

2.1.5.6.Glutatyon

Glutatyon (GSH) glisin, glutamat ve sistein içeren bir tripeptid olup; en yüksek düzeyde hücre içinde bulunan etkili bir antioksidandır. GSH üretimi sitoplazmada gerçekleşir, buradan mitokondriye taşınır ve antioksidan görevini yerine getirir (Jones ve Go 2010,

Wadey ve ark. 2009). Glutasyonun mitokondri ile olan ilişkisi, oksidatif strete önemli bir belirteç olabileceğini göstermektedir (Dias ve ark. 2013). Kompleks I aktivitesinde hasar meydana gelmesi sonucunda ROT miktarında artış ve GSH seviyelerinde düşüş meydana gelmektedir, GSH'ın substantia nigra da azalması sonucunda mitokondrideki kompleks 1 aktivitesinde düşme tiyol oksidasyonu meydana gelmektedir (Chinta ve ark. 2007).

2.1.5.7. Demir

PH'lığına sahip bireylerde ölüm sonrası yapılan incelemelerde substantia nigralarında yüksek oranda demir bulunmuştur (Sian ve ark. 2011). Demir iyonları ROT oluşumuna katkı sağlamaktadır, demir oksit (Fe^{3+}) ve demir (Fe^{2+}) süperoksit ve hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek, hidroksil üretimi ile sonuçlanan bir dizi reaksiyon sonucunda nörodejenerasyon oluşturur (Nunez ve ark. 2012). Beyinde demirin, bazal gangliyonlarda putamen, globus pallidus ve substantia nigra da dağılım gözlenir (Saffari ve ark. 2004), PH'na sahip bireylerde ise yaşlanma ve nörodejenerasyona bağlı olarak SNpc'da artmış demir birikimi görülmektedir (Dexter ve ark. 1994). Demir birikiminin hastalığın erken evrelerinde görülmemesi, oksidatif stres yollarına bağlı nörodejenerasyona katkı sağladığını düşündürmektedir (Dexter ve ark. 1994).

2.1.6. Parkinson Hastalığı Etiyolojisi

En yaygın ikinci nörodejeneratif hastalık olan Parkinson Hastalığı'nın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber genetik ve çevresel faktörlerin birleşimi hastalığın oluşumunda etkilidir. Hastalık nedeni monogenik mutasyonlar olan bireylerin oranı az miktardadır, hastaların %90'ında nörotoksinler, artmış oksidatif stres, mitokondriyal ve lizozomal bozukluklar, yanlış katlanmış proteinler ve nöroinflamasyon hastalığın oluşumuna katkı sağlamaktadır (Leasege ve Brice 2009, Lau ve Breteler 2006).

2.1.6.1. Çevresel Faktörler

Cinsiyet PH için bir risk faktörü olmaktadır, östrojen hormonunun kadınlarda koruyucu faktör olması sebebiyle, hastalığa sahip olan erkeklerin sayısı kadınlara göre daha fazladır (Lau ve Breteler 2006). Erkeklerde ise mesleki zehirlenme, X kromozomunda bulunan çekinik hassasiyet genleri, kafa travmasına maruz kalma ihtimali erkeklerdeki hastalık oranını arttıran faktörlerdendir (Wooten ve ark. 2004). PH

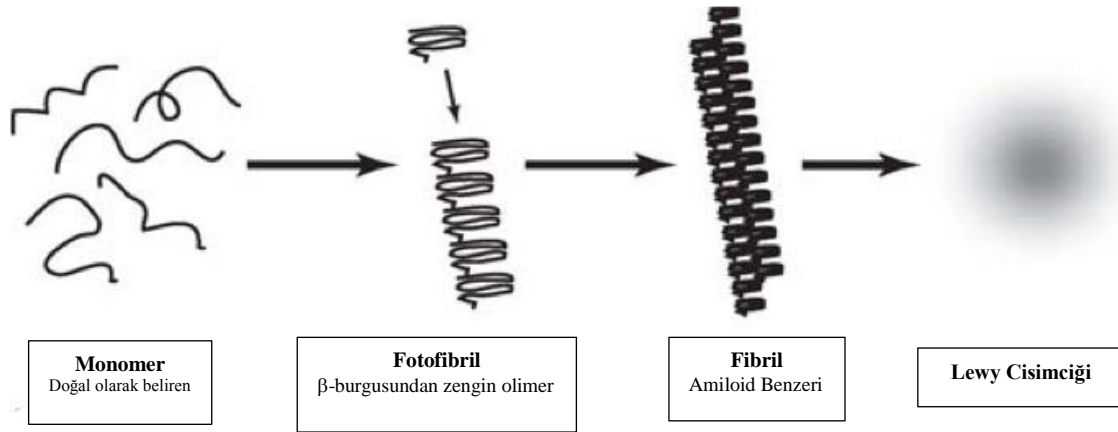
oluşumu riskini arttıran çevresel faktörler arasında kullanılan ve içilen suyun kalitesi, bitki ve tarım ilaçları, kırsal alanda yaşamak, sanayide kullanılan kimyasallar, çiftçilik, organik çözücüler, böcek ve mantar ilaçları yer almaktadır (Olanow ve Tatton 1999, Wildefert ve ark. 2011).

Oksidatif stresin neden olduğu hasarın yaşlanma ile birlikte artması, yaşa bağlı nörodejenerasyon ve fonksiyon kaybı için önemli bir kanıttır (Rodriguez ve ark. 2015).

Mitokondriyal DNA (mtDNA)'nın oksidatif stresle olan ilişkisi(Harman 1972), mtDNA hasarı miktarının oksidatif stresle birlikte artması yaşlanma ile ilişkilendirilmiştir (Rodriguez ve ark. 2015).

2.1.6.2. Genetik Faktörler

Parkinson hastalarının %5-10'unda otozomal dominant özellikli kalıtsal genetik form görülmektedir (Olanow ve Tatoon 1999). α -sinüklein, LRRK2, PINK1, Parkin, DJ1 mutasyonlarının hastalığın oluşum aşamasındaki rolünün belirlenmeye çalışılması altta yatan tabloyu anlamamızda yardımcı olmaktadır (Douglas ve ark. 2007PH'nın SNCA kaynaklı formları nadir görülmektedir ama bu mutasyonların varlığı Lewy cisimciklerinin oluşumunda α sinükleinin etkisini göstermesi açısından çok önemlidir (Kalia ve ark. 2015).SNCA geninin farklı sayıdaki kopyaları frontal korteksteki α -sinüklein mRNA ekspresyonunda ve kanda protein seviyesinde artışa neden olmaktadır (Venda ve ark. 2010). α -sinüklein 4q21-q23 kromozomunda, PARK1 ve PARK4 loküsünde yer almakta ve miktarındaki değişimler hastalığa yatkınlık oluşturmaktadır (Moore ve ark. 2005). α - sinükleinin açık ve düzensiz monomer formu, β -yapraklı oligomere dönüşerek protofibrilleri oluşturur, bu protofibriller amiloid benzeri fibril halini alır ve en son olarak Lewy cisimciğine dönüşür (Moore ve ark. 2005).



Şekil 2.6. : α -sinüklein fibrillogenezi (Moore ve ark. 2005).

Lösinden zengin tekrar kinaz 2 (LRRK2) 51 eksonu olan 144 kb uzunluğunda bir gendir (Lesage ve Brice 2009). Genetik kaynaklı ailesel PH'nda en sık LRRK2 mutasyonlarına rastlanmaktadır, ailesel PH'nın %4 ve seyrek PH'nın %1'de görülmektedir (Kalia ve ark. 2015) PH'nda en çok karşılaşılan Parkin geninin, DJ-1 ve PINK1 genlerindeki homozigot mutasyonlar Parkinson Hastalığı'nın erken evrelerinde görülmektedir (Noyce ve Bandopadhyay 2017).

Parkinson hastalığında gen mutasyonları nöroinflamasyon ve mitokondriyal aktiviteye etki etmektedir. Parkin, PINK1 ve DJ-1'in fonksiyonunda veya hücre yüzeyindeki reseptörlerinde azalma, LRRK2 mutant geninin salınımı, α -sinükleinin yüksek oranı mitokondriyal enerji üretimine zarar vermektedir (Trudler ve ark. 2015). Nigrostriatal yolakta α -sinükleinin yüksek miktarı mitokondride complex I aktivitesine zarar vermekte, aşırı mitokondriyal aktiviteye neden olmaktadır (Subramanian ve ark. 2014). LRRK2'nin büyük bir protein olması, diğer proteinlerle olan ilişkisi, mitokondrinin dış zarında yerleşimi, LRRK2 mutant geni G2019S'in mitokondrinin parçalanması ve fonksiyon kaybına olan etkisi, LRRK2'nin nörotoksisitedeki etkisini göstermektedir (Mortiboys ve ark. 2010).

2.1.6.3. Yaşlanma

Yaşlanma PH için bir risk faktörüdür ve 65 yaş üzerinde hastalığın meydana gelme olasılığı arttırmaktadır (Gibb ve Lees, 1991). Yanlış katlanmış proteinlerin yıllara bağlı birikimine ilave olarak mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun artması sonucu ROT

oluşumu yaşlanma ile beraber daha belirgin bir biçimde görülmektedir (Reeve ve ark. 2008). PH'na sahip bireylerde ve yaşlılarda substantia nigra'da mitokondriyal DNA (mtDNA) yapısında kopmalar görülmektedir (Kraytsberg ve ark. 2006)), ROT'ne bağlı mitokondri genomunda meydana gelen mutasyonların elektron taşıma zincirinin alt ünitelerini etkilediği gösterilmiştir (Beckman ve ark. 1998, Surmeier ve ark. 2011). Yaşlanmaya bağlı olarak oluşan otofaji azalması sonucunda hasarlı mitokondri birikimi meydana gelerek nörodejenerasyon oluşmaktadır (Dias ve ark. 2013, Cuervo ve ark. 2008).

2.1.6.4. Obezite

Yaşlanma ile görülme sıklığı artan nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olarak obezite karşımıza çıkar (Procaccini ve ark. 2016). Metabolik değişimler ve obezite PH için bir risk faktörü olarak görülmektedir (Alamri ve ark. 2015). Fazla kilo ve obezite tip 2 diyabet gelişimi ve insülin direnci oluşmasına neden olarak, nörodejenerasyonuna katkı sağlamaktadır (Cheng ve ark. 2012). Obezite ve insülin direnci arasındaki ilişki demans oluşumu üzerine etkilidir (Hazar ve ark. 2016). Proinflamatuvar sitokinlerin varlığı inflamasyonu artırarak bilişsel hasara neden olmaktadır (Uchoa ve ark. 2016). Oksidatif stres (Bondia-Pons ve ark. 2012), inflamasyon (de Souza ve ark. 2005) ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu (Sivitz ve ark. 2010) obezite ile ilişkili bulunmuştur.

2.1.6.5. İdiyopatik Parkinson Hastalığı

İdiyopatik PH (İPH) motor ve motor olmayan semptomların bir arada görüldüğü, çevresel ve genetik faktörlerin beraber etki ettiği geniş spekturuma sahip bir hastalıktır (Lehosit ve ark. 2015). Diğer Parkinsonizm bulgularından ayrılarak en sık karşılaştığımız ileri evrede ortaya çıkan Parkinson hastalığıdır, 65 yaş üzeri bireylerin %1'ini etkilemektedir (Wirdefedlt 2011). Hastalığın erken evrelerinde İPH'ni diğer parkinsonizm sendromlarından ayırmak zordur, çünkü genel olarak hepsi benzer fenotiplerdedir (Ali ve Morris 2015). Parkinson hastalığının oluşumuna katkı sağlayan faktörlerin her zaman genetik faktörler olmadığı yapılan ikiz çalışmaları sonucunda

kanıtlanmıştır (Duvoisin 1986). Genç yaşta hastalığa yakalanan bireylerde hastalığın ailesel olma olasılığı, ileri yaşta PH'na sahip bireylerde ailesel forma dönüşmesinden daha yüksektir (Ludin 1989). Yaşlanma önemli bir risk faktörü olarak İPH oluşumuna katkı sağlamaktadır, İPH ileri yaşta ortaya çıkmaktadır, hastaların sadece %5'i genetik mutasyonlara bağlı İPH olmaktadır (Wickremaratchi ve ark. 2009).

2.1.7.Parkinson Hastalığı'nda Nöral Dejenerasyon Mekanizmaları

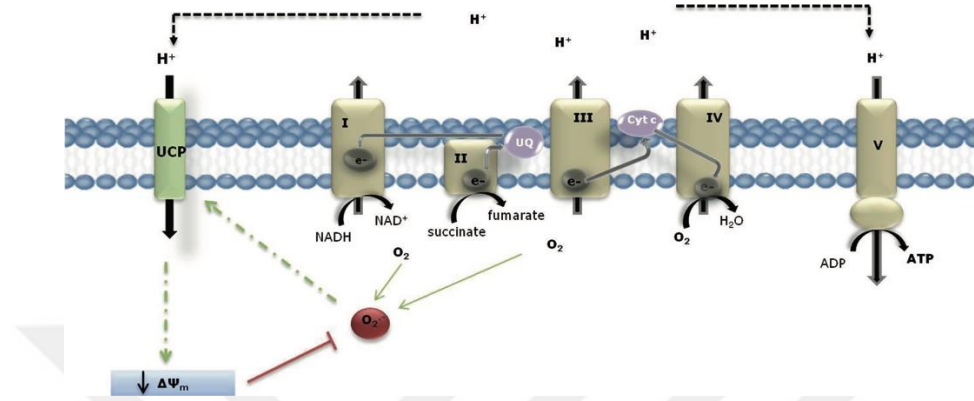
Parkinson Hastalığında; Reaktif Oksijen Türleri'nin (ROS) oluşumu, mitokondrinin işlev bozuklukları, alpha sinüklein birikimi, nöroinflamasyon mekanizmaları nigral hücre ölümünde etkili olmaktadır (Blandini 2013).

2.1.7.1. Eşleşme Bozucu Protein 4 (UCP-4)

Merkezi sinir sisteminde bulunan, UCP-4'ün fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber, ROT'ne karşı bir savunma gerçekleştirerek, oksidatif stresin oluşumunu engellemeye çalışmaktadır (Cardoso ve ark. 2011). ATP sentezi için önemli bir başlatıcı kaynağın membranlar arası boşluk ve mitokondri matrisi içindeki elektrokimyasal proton gradyanı olduğu kabul edilmektedir ve bu süreç eşleşme olarak adlandırılmaktadır (Kim-Han ve Dugan 2005). UCP'ler mitokondrinin iç membranında konumlanır ve proton taşıyıcı olarak görev yaparlar (Cardoso ve ark. 2011).

Elektron taşıma zincirini oluşturan kompleks IV beş adet multiprotein kompleksinden biri olarak elektronların oksijene bağlanmasını gerçekleştirir ve oksidatif fosforilasyon oluşturan beş kompleksten biridir. Mitokondri matrisi içerisinde protonlar, kompleks I, III ve IV ile membranlar arası boşluğa gönderilir. ADP'nin ATP'ye çevrilebilmesi için kompleks V'te gerekli olan elektrokimyasal değişim ve proton için itici bir güç ile membranlar arasındaki protonun pompalanması gerçekleşir (Ramsden ve ark. 2011). Mitokondri matrisine geçen protonlar kompleks V'den geri alınarak moleküler oksijene iletilmesiyle ADP'ın ATP'ye çevrilmesi sağlanmış olur (Mitchell 1991). Elektron taşıma zincirine giren her elektron kompleks IV'e ulaşamaz, bazı elektronlar kompleks I ve III'te membranlar arasında oksidatif streste en önemli radikallerden süperoksit radikal kaçağı oluştururlar (Skulachev 1996, 1997, 1998). Kompleks I aktivitesi engellendiği durumlarda ROT'nin üretiminin arttığı gözlenmiştir (Votyakova ve Reynolds 2001). Oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP üretiminden oksidatif

fosforilasyon sürecinin elektron taşımalarının ve protonun dışarı aktarılmasının eşleşmesini bozarak eşleşme bozucu proteinler sızıntıya neden olur (Ramsden ve ark. 2011).



Şekil 2.7. : UCP'lerin nöral koruyuculuğu. Üretimi artan süperoksit iyonu (O_2^-), UCP'leri aktive eder. (Cardoso ve ark. 2011).

UCP-4 embriyonik gelişiminin 12.-14. günlerinde oluşmaya başlar, merkezi sinir sistemi içerisinde üretilir, nöronlarda bulunur ve az miktarda farelerin astrositlerinde görülmektedir (Smorodchenko ve ark. 2009). İnsan beyinde Purkinje hücrelerinde de salınımının gerçekleştiği bulunmuştur (Alan ve ark. 2009). UCP-4 oksidatif fosforilasyonda eşleşme bozucu göreviyle, oksidatif stresi azaltıcı ve mitokondriyal zehirlenmeyi önleyici bir göreve sahiptir (Zhang ve ark. 2016).

SH-SY5Y hücrelerinde, Nf-kB p50/c-Rel sinyal yolağı, UCP-4 salınımına neden olmaktadır (Ho ve ark. 2010). Aynı hücrelerde UCP-4'ün mitokondri depolarizasyonunu koruduğu ve MPP+ zehirlenmesi sonucu oluşan oksidatif stresi düşürdüğü bulunmuştur (Chu ve ark. 2009). UCP-4 geninin bağlanma bölgesini içeren Nf-kB'nin yardımıyla UCP-4 ekspresyonunun olumlu olarak etkilendiği, ve Nf-kB kanonik yolağına bir cevap olarak mitokondrielerde UCP-4'ün düzenleyici etkisi bulunmuştur (Ho ve ark. 2012).

UCP-4 diğer eşleşme bozucu proteinlerden olan UCP-1 ile yapısal olarak bir miktar benzerlik gösterir, yaklaşık olarak 100 amino asidin üç kere tekrarının meydana

getirdiği üçlü yapılar olarak, hidrofobik iki adet uzanımına sahip olup, bu uzanımların sarmalları ile ilişki olduğu bilinmektedir (Cardoso ve ark. 2011). Uzun bir hidrofilik döngü ile birbirine bağlanmış iki alfa sarmalı, mitokondriyal matrikse doğru uzanır, UCP'lerin 30 kDa'lık monomer molekül ağırlığı, N- ve C- terminal bitiş noktaları mitokondrinin iç membranına doğru yönelmiştir (Echtay 2007). 12 transmembran sarmalı içeren birbiriyle aynı iki yapı tarafından oluşan homodimerin eşleşme bozucu proteinlerin en aktif bölgeleri olduğu düşünülmektedir (Klingenberg 1989). Eşleşme bozucu protein 4'ü kodlayan gen, 6p11.2-q12 kromozomunda yer alır, 323 adet amino asitten oluşan bir proteine dönüşen yaklaşık 34 kDa'lık bir transkript meydana getirir (Mao ve ark. 1999). Eşleşme bozucu protein UCP-4 intron 2 ve genomik bölgelerinde yer alan rs 10807344 bölgesi şizofreni ile ilişkili olarak bulunmuştur (Yasuno ve ark. 2007).

2.1.7.2.Oksidatif Stres

İnsan vücudu için gerekli olan enerjinin üretimi sırasında oksijenin bir kısmı mitokondride hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH) ve en sık görülen serbest radikal olan süperoksit anyon O_2^- 'ye dönüşmektedir (Tenback ve van Harten 2011). Ortaya çıkan bu serbest radikallere bir cevap olarak mitokondri içindeki antioksidan enzimler tarafından oksidatif hasara karşı bir temizlenme reaksiyonu oluşur ve bu süreçte adenosin trifosfat (ATP) üretimi zarar görür (Acuna Castroviejo ve ark. 2001). Serbest radikaller oluştuğunda hücre zarındaki yağ asitleriyle etkileşime geçer ve birbiri ardına tekrar eden lipid peroksidasyonu adını alan bir dizi reaksiyonu meydana getirerek hücre membranının yapısını bozarlar ve bu da membrandaki proteinlerin ve reseptör proteinlerinin yapılarının bozulmasına neden olmaktadır. Bu olaylar zincirinin sonunda hücrenin bilgi iletiminde sorun olur ve hücre hasarı meydana gelir (Lohr ve ark. 2003). Okside olmuş DNA, protein ve lipidler Parkinsonlu hastaların substantia nigralarında fazla sayıda bulunmuştur (Bosco ve ark. 2006). Reaktif oksijen türlerinin oluşumu Parkinson hastalığı için ayırıcı bir özelliktir (Bose ve ark. 2016).

2.1.7.2.1.Mangan Süperoksit Dismutaz (MnSOD)

Oksidatif stres hücre içindeki antioksidan sistemler ve ROT'nin oluşumunun engellenmesi arasındaki ilişkinin bozulması nedeniyle oluşmaktadır. Monoamin oksidaz ve tirozin hidroksilaz ROT 'nin ortaya çıkmasıyla üretilen enzimler olarak,

dopaminerjik yolaktaki nöronlarda oksidatif stresin etkisini arttırmaktadırlar (Hwang 2013). ROT'nin oluşturacağı hasarı azaltmak için antioksidan enzimler (SOD, CAT, glutatyon, peroksidaz ve glutatyon S transferaz) birlikte çalışmaktadırlar (Jiang ve ark. 2016). Bu reaksiyonların başlangıcı mitokondri ATP üretimi esnasında elektron taşıma zincirinde ortaya çıkan süperoksit radikali ile başlar. (Fischer ve Maier 2015). Sitozolda yerleşmiş süperoksit dismutaz 1 (SOD1) ve mitokondri matrisinde yer alan süperoksit dismutaz 2 (SOD2), süperoksit radikalini (O_2^-) hidrojen peroksite (H_2O_2) dönüştürürler (Murphy 2009). MnSOD ökaryotik sistemin bir transkripsiyon faktörü olarak, süperoksit radikalinin etkisini azaltmak amacıyla daha az zararlı olan hidrojen peroksite dönüştürür (Flynn ve Melov 2013). MnSOD mitokondriyal DNA'da kodlanmamasına rağmen, mitokondri içerisindeki iki oksijen zehirlenmesinin kontrolüyle görevlidir (Fridovich 1995). MnSOD'un 6. Kromozomda yerleştiği bulunmuştur (Creagan ve ark. 1973). MnSOD translokasyona uğramadan önce, mitokondriye taşındığı esnada, sitozolda yer alan 24 aminoasit uzunluğunda, bir N terminali lider sinyali içeren ve bunu translasyon sürecinde çıkaran bir protein tarafından translasyona uğrar (Shimoda-Matsubayashi 1996). MnSOD'un kodlama sekansında, T ve C yer değiştirmesinin yapısal mutasyonu bulunmuştur ve bu mutasyonun kodlama sekansında sinyal peptidindeki -9'daki valin (GTT)'den alenine (GCT) amino asit kodonunu değiştirmektedir (Akyol ve ark. 2004). Valinden alenine değişim, β -yaprağından α -heliksine doğru, mitokondriyal hedefleme dizisinin normal değişimine neden olmaktadır (Horwich ve ark. 1986)

Mitokondriyal glutatyon olan GSH tarafından H_2O_2 suya dönüştürülerek, hücre zarını oksidatif strese karşı korumak ve okside olmuş yağ moleküllerini azaltmak amacıyla GSH yapısındaki tiyol grubundan proton vererek kendisi okside olur, okside olmuş glutatyonun (GSSG) rejenere olmasında meydana gelebilecek hasar nöral ölüme neden olabilmektedir (Jiang ve ark. 2016). Parkinson hastalarının substantia nigralarında artan demir miktarının neden olduğu Fenton reaksiyonları sonucu oluşmuş oksidatif stres ve hasar görmüş GSH redoks zincirinde hasara neden olabilmektedir (Jenner 2003).

Süperoksit radikalleri NADPH oksidaz (NOX), monoamin oksidaz (MAO) proteinleri kaynaklı mikroglia da, astrositlerde görülebilmektedir. NADPH oksidaz aktivasyonunun artışıyla ROT oluşumu doğru orantılıdır (Gao ve ark. 2012). Reaktif

Nitrojen Türleri (RNT) oksidatif stres oluşumuna ROT gibi katılım sağlarlar. (Fischer ve Maier 2015). Süperoksit radikali ile nitrik oksit (NO) reaksiyonundan meydana gelen peroksinitrit (ONOO⁻)'in oluşumu RNT'nin oksidatif stres ile ilişkisini göstermesi açısından önemlidir (Fischer & Maier 2015). Nitrik oksitin eNOS (endotel), nNOS (nöral) ve iNOS (indüklenebilen) türleri merkezi sinir sisteminde glial hücrelerde bulunmaktadır ve sinir iletiminde etkilidirler (Vincent ve ark. 1998). Hücre içinde biriken fonksiyonu bozulmuş proteinlerin yaşlanma ile beraber hücre tarafından yok edilmesi azalmakta ve bu da mikroglianın yaşlanma ile beraber nörodejenerasyona yatkınlığının artmasına neden olmaktadır (Neumann ve ark. 2009).

2.1.7.3.Mitokondriyal Fonksiyon Bozukluğu

Merkezi sinir sistemindeki mitokondriler ROT oluşumu nedeniyle oksidatif stres kaynaklı mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna yatkındır (Schapira 2008). Sinir hücrelerinin aktivitesi için gerekli olan enerji oksidatif fosforilasyon ile elde edilmekte ve enerji üretiminde mitokondri kendi yapısını, enzimleri kullanarak besinlerden oksidasyon yolu ile ATP üretilir (Hall ve ark. 2012). Bu mekanizma PH patolojisine katkıda bulunan serbest radikallerin miktarını arttıran süperoksit ve hidrojen peroksidin oluşumunda etkilidir (Blesa ve ark. 2015). MSS içerisindeki sinir hücrelerinin mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna yatkınlığı merkezi sinir sisteminin nöral iletim ve akson taşıyıcılığında enerji ihtiyacının fazla olması ile doğru orantılı olarak mitokondri miktarının fazla olması, ROT oluşumunun artma ihtimalinin daha yüksek olmasına neden olmaktadır (Morato ve ark. 2014). Diğer bir ilişki ise mitokondrideki enzimlerin çalışması esnasında demir iyonlarına ihtiyaç duydukları için Fenton reaksiyonları ile ROT oluşumunu artma ihtimali yüksektir (Urrutia ve ark. 2014).

2.1.7.3.1.Kompleks I Aktivitesi Hasarı

PH patolojisinde etkili olan ROT'nin oluşumunda önemli kaynaklardan biri olduğu düşünülen kompleks 1 aktivitesinin aksaklığında nöronal apoptoza bağlı hücre içi solunum yollarında hasar oluşmaktadır (Blesa ve ark. 2015). Mitokondri matrisi

içerisinde kompleks I, II, III, IV ve V ortak aktivitesi ile adozin trifosfat (ATP) üretmek hücrenin kimyasal enerji ihtiyacını karşılamaktadır (Haelterman ve ark. 2014). Parkinson hastalarının substantia nigralarında kompleks I aktivitesinde hasar olduğu bulunmuştur (Schapira ve ark. 1989). Parkinson hastalarının sadece substantia nigralarında değil, frontal korteksindeki kompleks I aktivitesinde hasar meydana gelmektedir (Parker ve ark. 2008). Kompleks I aktivitesinde azalma iskelet kaslarında (Blin ve ark. 1994), farklı beyin bölgelerinde (Mizuno ve ark. 1989), trombositlerde (Krieger ve ark. 1992), fibroblastlarda (Mytilineou ve ark. 1994), lenfositlerde (Yoshino ve ark. 1992) bulunmuştur. Kompleks I aktivitesinin bloke edilmesi sonucunda ROT üretimini artmaktadır ve bu artış kompleks I aktivitesinin tekrar bozulmasına sebep olur, bir döngü içine girilmiş olur (Blesa ve ark. 2015). Parkinson hastalığında mitokondrinin fonksiyonunu anlamak için yapılan çalışmalardan birinde, madde bağımlılarından yola çıkılarak yapılan çalışmalar sonucunda, kimyasal bir madde olan, dışarıdan alınan kan beyin bariyerini geçtiği farkedilen MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine), monoamin oksidaz tarafından MPP⁺ ya dönüşmüştür (Langston 1999). MPP⁺ dopamin taşıyıcılar tarafından substantia nigradaki dopaminergik nöronlara aktarılmış ve MPP⁺ mitokondride birikmeye başlamıştır, burada kompleks I'e yapışarak elektron transport zincirine zarar vermiştir ve ATP üretiminin azalmasına neden olmuştur (Mizuno ve ark. 1987). ATP üretiminin azalmasıyla ROT miktarında artış meydana gelmiştir (Haelterman ve ark. 2014), aynı zamanda glutamat eksitotoksikasyonuna neden olmuştur (Sherer ve ark. 2002). Rotenon, kompleks I aktivitesine zarar veren başka bir maddedir. Lewy cisimciği benzeri kalıntılarda ve proteinlerin oksidatif hasarında rotenon zehirlenmesi katılım göstermektedir (Betarbet ve ark. 2000). Toksinler tarafından ortaya çıkan kompleks I aktivitesinin bloke edilmesi mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir (Schapira 2010). ROT'nin varlığı, hücrenin oksidatif hasara karşı verdiği tepkiyi düzenleyen lizozomal, proteazomal ve mitokondriyal fonksiyonu etkiler (Cook ve ark. 2012).

2.1.7.3.2. Elektron Taşıma Zinciri

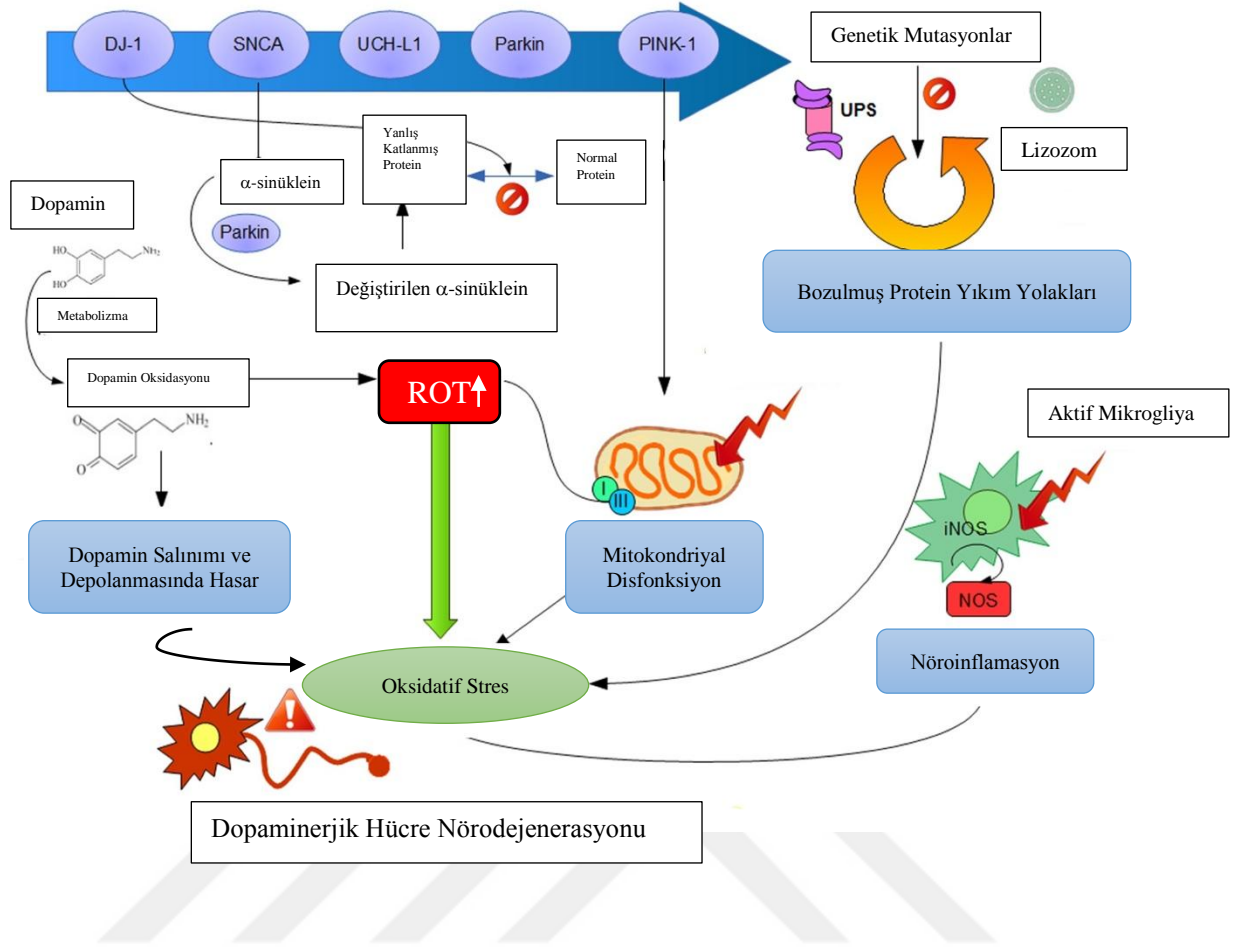
Elektron taşıma sistemi mitokondrinin en önemli fonksiyonu olan ATP sentezine yardım eden bir zincir olarak mitokondrinin membranlar arası boşluğunda gerçekleşir (Perier ve Vila 2012). Hücre içinde kendi DNA'sına sahip bir organel olan

mitokondrinin yapısal unsurları iç membran, dış membran, iki membran arası boşluk ve mitokondri matrisidir (Winklhofer ve Haass 2010). Oksidatif fosforilasyon sisteminin parçası olan 13 proteinini kodlamak için her mitokondri kendi içerisinde küçük genomlar içerir (Perier ve Vila 2012). Membranlar arası boşlukta beş tane protein kompleksi yer almaktadır bu kompleksler elektron taşıma sisteminde elektron iletimini sağlarlar; nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) dehidrogenaz kompleks I'i oluşturur (Exner ve ark. 2012), süksinat dehidrogenaz kompleks II'yi, ubiquinol sitokrom C oksidoredüktaz kompleks III'ü, sitokrom C oksidaz kompleks IV'ü, ATP sentezi kompleks V'de gerçekleşir (Golpich ve ark. 2016). NADH ubikinon oksidoredüktaz ve FADH₂ (flavin adenin dinucleotid) elektronlarının, oksidatif fosforilasyon yolu ile ATP sentezinde, elektron taşıma sistemi tarafından iletimi sayesinde, iç membranda bir proton gradyanı sağlanmaktadır (Subramaniam ve ark. 2013). Mitokondri matrisinden gelen elektronları karşılayan kompleks I, bu elektronları membranlar arası boşluktaki elektron taşıma sisteminde NADH ile katalizleyerek diğer komplekslere iletir (Subramaniam ve ark. 2013). Elektron taşıma sisteminde kompleks I ve kompleks III'ün aktivitesi ROT oluşturan küçük birimlerdir ve solunum zincirinde elektron iletimi sonucu oluşan süperoksit radikali, MnSOD (superoksit dismutaz 2) tarafından hidrojen perokside dönüştürülür (Murphy 2009). Bu durumda ortamda demir iyonu Fe²⁺ yüksek miktarda bulunması durumunda, Fenton reaksiyonu ile MnSOD'un oluşturduğu hidrojen peroksidi, hidroksile çevirir (Flynn ve Melov 2013). Mitokondride meydana gelen hidroksil radikali, hücresel kayıpta oksidatif stresle mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun ilişkisini göstermektedir (Nicholls 2008). Kompleks I hasarına rotenon da etki etmekte ve mitokondride rotenon toksisitesi ile birlikte ROT oluşumu gerçekleşmektedir (Wen ve ark. 2011) 6-hidroksidopamin (6-OHDA), bitki ilaçları da Parkinson benzeri değişimlere neden olabilmektedir (Golpich ve ark. 2016)

2.1.7.3.3.Mitokondriyal Fonksiyon Bozukluğu ile İlişkili Genler

Parkinson hastalığı ile ilgili yapılan hayvan modelleri çalışmalarında α -sinüklein yığılmasının oluşumunda, kompleks I aktivitesinin yok edilmesinin de etkili olduğu görülmüştür (Sherer ve ark. 2002) . α -sinüklein nöronların presinaptik terminallerinde yüksek oranlarda birikmiştir, hem sporadic hem ailesel PH formlarında α -sinüklein

birikimi belirgin özelliktir (Goedert ve ark. 2013). Dopaminerjik nöronlarda α -sinüklein vahşi formunun birikimi kompleks I aktivitesinde azalma, ROT oluşumunda artış meydana getirerek, nöral hücre ölümüne neden olmaktadır (Martin ve ark. 2006). Dopaminerjik nöronlarda, dendritik oksidatif stresin artışı α -sinüklein inklüzyonu sonucu oluşmaktadır (Dryanovski ve ark. 2013). Oligodendrositlerde α -sinükleinin dışarıdan alınımını, birikimini ve oligomerizasyonunu oksidatif stress organize eder (Pukass ve Richter-Landsberg 2014). PH ailesel formunun oluşumda etkili olan DJ1 (Puschmann 2013), mitokondriyal kompleks I alt ünitelerine yapışarak mitokondriyal aktiviteye etki eder (Zhang ve ark. 2005). Hastalığın otozomal çekinik formlarında mitokondride yerleşik mutant genler DJ-1 gibi veya dışarıdan yerleşen PARKIN mitokondriyal aktiviteyi kontrol ederler, otozomal dominant alfa-sinüklein ve LRRK2 formlarında ise bu genler mitokondri içerisinde yerleşmişlerdir (Celardo ve ark. 2016). PINK1 mutanı olan Parkinson hastalarında mitokondride artmış ROT, ATP sentezinde azalma, mitokondri membran depolarizasyonunda azalma görülmüştür (Celardo ve ark. 2016). ROT oluşumda etkili olan NADPH oksidazlar, sinükleopati oluşumunda görevlidir (Członkowska ve ark. 2012).



Şekil 2.9: Parkinson Hastalığı Patogenezinde Etkili Olduğu Düşünülen Fizyolojik Olaylar (Blesa ve ark. 2015).

2.1.7.4. Kalsiyum Sinyali

Ca^{2+} nın nöronlarda, postsinaptik nöronlarda nörotransmitterlere verilen dendritik cevapların düzenlenmesi, hücre çekirdeğinde gen ekspresyonunu başlatma sinyalinin verilmesi, presinaptik aksonlardan nörotransmitterlerin salınımının uyarılması gibi fonksiyonlarla önemli görevlere sahiptir (Brini ve ark. 2014). Hücre içinde meydana gelen olayların bilgileri kalsiyum iyonu yardımıyla taşınır, Ca^{2+} bir mesajcı işlevi görür. Hücre içindeki Ca^{2+} konantrasyonunun miktarı iyonun sinyallerinin niteliğini belirler ve bu sinyallerin sonucuna bağlı olarak hücrelerin artışı veya ölümü yönünde hücre

içinde bir karar verilip tepki üretilir (Cherubini ve Martins 2017). Hücrenin canlılığı için gerekli Ca^{2+} 'nin konsantrasyonunun öneminden dolayı, konsantrasyon düzenlenmesi için iyi bir koordinasyon gereklidir. İyon değiştiriciler, Ca^{2+} tampolayan proteinler, pompalar, voltaj ve ligand kapılı kanallar Ca^{2+} sisteminin parçaları olarak kalsiyumun organellere, hücre dışına veya hücre içi organel depolarına alımını düzenlerler (Cherubini ve Martins 2017). Nöronlarda farklı çeşitlerde Ca^{2+} kanalları bulunmaktadır. Cav1 veya L-çeşit, Cav2 ve Cav3 izorforlarıdır. (Hurley ve Dexter 2012). Cav1 ve Cav2 kanalları büyük oranda Ca^{2+} üretimine sebep olan yüksek depolarizasyon voltajı, Cav3 ise düşük voltajlı, az miktarda Ca^{2+} aktivitesi oluşturur. SN dopaminerjik nöronlarının sinaptik bilgi girişi olmadığına düşük frekanslı bir faaliyetleri ve otonom faaliyetleri vardır ve bu özellikleri ile diğer nöron gruplarından ayrılırlar (Grace ve Bunney 1983). Kendilerine özgü bu özellik sayesinde SN dopaminerjik nöronları, Cav1.3 kanal tipi tarafından daha çok Ca^{2+} akımına maruz bırakılırlar (Xu ve Lipscombe 2001). Striatumdaki dopamin miktarının ihtiyacının ve miktarının değişmemesi için karşılanması otonom pacemaker aktivitesi sayesinde gerçekleşmektedir (Surmeier 2007). Sitoplazma içinde Ca^{2+} miktarının devamlı bir biçimde artışı mitokondriyal oksidatif stres oluşturmaktadır (Guzman ve ark. 2010). DNA'nın metabolik olarak enerji talebinin artmasında, oksidatif stresin oluşturduğu mitokondriyal depolarizasyon veya eşleşme bozulması etkili olmaktadır (Cherubini ve Martins 2017). LRRK2'nin mutasyona uğramış formlarının Ca^{2+} miktarında değişiklikler yapıp dendritlerde kısalma, mitokondriyal işlev bozukluğu ve neyrit agregasyonuna neden olduğu bulunmuştur (Cherra ve ark. 2013). Cav kanal tiplerinden, özellikle Cav2'nin işlevi üzerinde LRRK2'nin etkisi olmaktadır (Bedford ve ark. 2016). α -sinüklein voltaj kapılı Ca^{2+} aktivitesine etki ederek, Ca^{2+} homeostazını değiştirmektedir ve bunu hücre içi tamponlama sistemlerine engel olarak yapmaktadır. Ca^{2+} homeostazını dengede tutabilmek için, işlevini iyi yerine getiren bir mitokondriye ihtiyaç vardır. Mitokondriyanın Ca^{2+} ile olan ilişkisinde meydana gelen hasarların PH patogenezindeki önemini vurgulayan çalışmalar, PINK1 mutant geninin ekspresyonunun mitokondriyal işlev bozukluğu oluşturmasının bulunmasıyla ortaya çıkmıştır (Cherubini ve Martins 2017). ATP miktarında azalma, membran potansiyelinde yitim, mitokondrinin iç kısmındaki kıvrımlı zarların boyutunda küçülme, Ca^{2+} regülasyonu ile ilişkili mitokondriyal sorunlara örnektir (Marongiu ve ark. 2009). PINK1 olmayan farelerle yapılan çalışmalarda, dopaminerjik nöronlardaki hasardan

daha önce Ca^{2+} ile başlatılan geçirgenliğe hassasiyet mitokondrilerde gözlemlenmiş ve bu olayın PH patogeneğinde etkili olabileceği ihtimalini oluşturmaktadır (Akundi ve ark 2011).

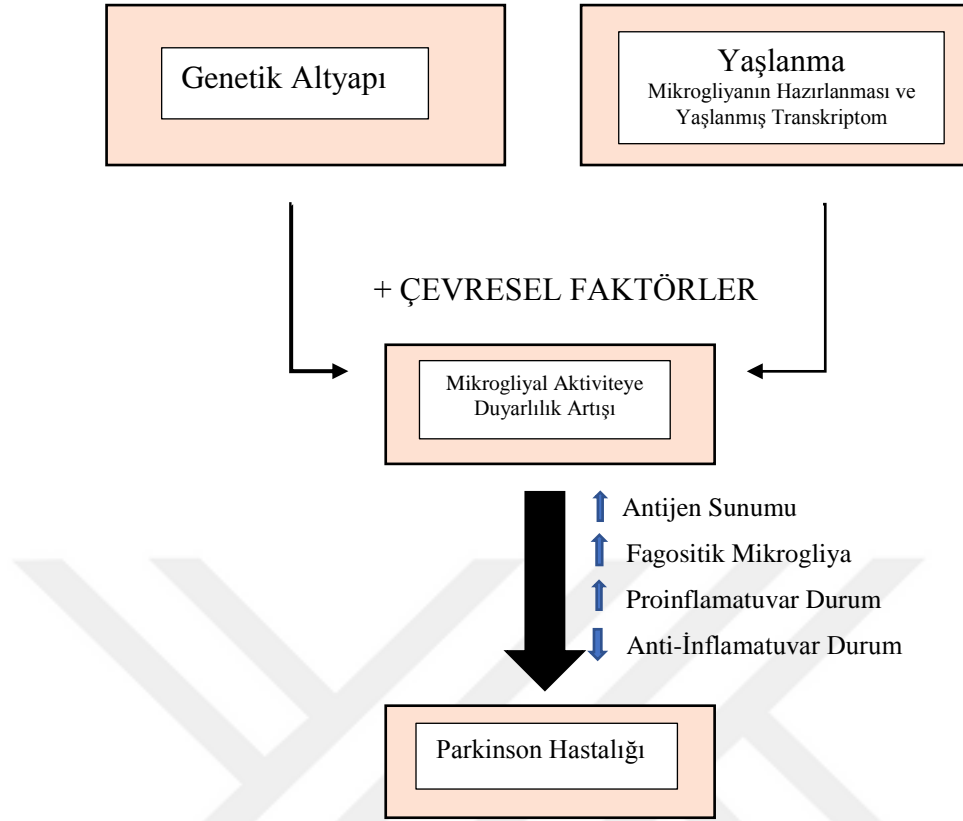
2.1.7.5. İnflamasyon

Parkinson hastalığının etiolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, nigrostriatal yolaktaki doparminerjik nöron kaybına neden olan faktörlerden birinin inflamasyon mekanizmaları olduğu düşünülmektedir. Parkinson hastalarına sahip bireylerin beyinlerinde, ROT miktarında ve proinflamatuvar sitokinlerden $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$ miktarlarında artış tespit edilmiştir (Peterson ve Flood 2012).

Yaşlanmaya bağlı olarak gelişen nörodejenerasyonda mikroglial aktivitenin arttığı gözlemlenmiş ve bunun inflamasyona neden olan etkenlerden biri olduğu ortaya çıkmıştır (Ouichi ve ark. 2005). LRRK2 ve α -sinüklein mikroglia ve astrosit aktivitesini uyararak inflamasyona neden olur (Gillardon ve ark. 2012, Harms ve ark. 2013).

Mikroglial hücreler merkezi sinir sistemi içerisinde yer alan, homeostaz, beyin gelişimi, sinir hücrelerinin olgunlaşması ve enfeksiyonların temizlenmesi (Paolicelli ve ark. 2011), nöral ağların çalışmasına destek, öğrenme sonucu yeni sinaps oluşumu gibi fonksiyonlarda görevleri olan bir makrofaj çeşididir (Parkhust ve ark. 2013). Parkinsonlu hastaların substantia nigrasında artmış mikroglial aktivite tespit edilmiştir (Lawson ve ark. 1990).

Normal bir sitoplazma içinde yer alan protein olan alpha sinükleinin yeterli salınımı mikroglial aktivitenin düzenlenmesine katkıda bulunabilir, alpha sinükleinin fazla salınımı sonucu mikroglial hücrelerin fagositoz kapasitesinde işlevsizlik meydana getirerek TNF -alfa, $IL-6$, NO ve $COX-2$ miktarında artış oluşturur. (Zhang ve ark. 2016).



Şekil 2.10 : İnflamasyonun Parkinson Hastalığı'ndaki rolü. (Joers ve ark. 2017).

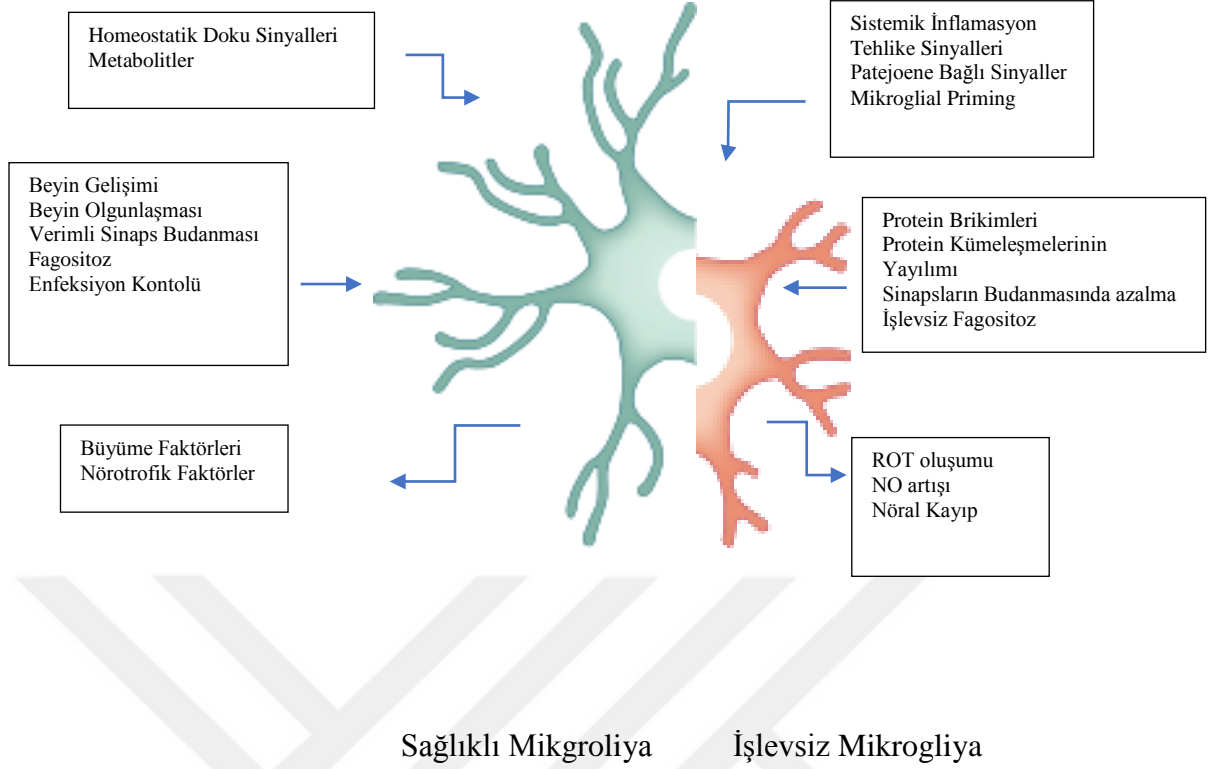
Mikroglial aktivitenin artışının başlattığı bir dizi olay zincirinin ilk basamağı olan ROT oluşumu, transkripsiyon faktörü olan NF- κ B 'nin regülasyonu yardımıyla TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olur (Peterson ve Flood 2012.) Bu sitokinler mikroglial hücrelerin fagositoz mekanizmasına zarar verir. Normal bir sitoplazma içinde yer alan protein olan alpha sinükleinin yeterli salınımı mikroglial aktivitenin düzenlenmesine katkıda bulunurken, α sinükleinin fazla salınımı mikroglial hücrelerin fagositoz kapasitesinde işlevsizlik meydana getirerek TNF- α , IL-6, NO ve COX-2 miktarında artış oluşturur. (Zhang ve ark. 2016). PH'nın periferik dokularında ve kanlarında TNF- α ve IL-6 fazla bulunmuş ve bu miktar bize bu iki sitokinin PH için risk oluşturduğunu göstermektedir (Tansey ve ark. 2007).

2.1.7.5.1. Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF-alfa)

İnflamatuvar sitokin olan TNF- α aktif hale gelmiş mikroglia tarafından salınmaktadır (Wahner ve ark. 2007). TNF- α immunoreaktif hücreleri Parkinsonlu hastaların substantia nigralarında bulunmuştur (Boka ve ark. 1994) ve nöral hücrelerde patolojik değişimlere neden olduğu bilinmektedir (Selmaj ve ark. 1988). TNF- α -308 homozigot varyantının taşıyıcıları arasında PH için yükselmiş bir risk bulunmuştur, heterozigot genotipte TNF- α -308 taşıyıcılarında PH olma ihtimali daha fazladır (Krüger ve ark. 2000). TNF- α hücre yüzeyinde kendine özgü reseptörler taşımaktadır. TNF- α Nf-kB'yi gliyada aktif hale getirerek, genlerin oksidatif strese dahlini gerçekleştirerek nöronal dejenerasyon mekanizmalarının oluşumunu tetikler (Rothwell ve ark. 2000). Wahner ve ark.'nın yaptığı bir çalışmaya göre TNF- α tek nükleotid polimorfizmlerinin rs18000629 homozigot genotipinin, pestisit nüfuzu olduğu durumlarda PH riskini arttırmaktadır (Wahner ve ark. 2007).

TNF- α 'nın promotör bölgesinde -308 G/A polimorfik bölgelerinin TNF- α 'nın yüksek miktarlardaki üretimi ile ilişkili olduğu genetik alanında yapılan çalışmalar sonucunda bulunmuştur. İskemik inme grubuyla yapılan çalışmalar sonucunda TNF- α -308 G/A rs18000629 gen polimorfizminin nöral koruyucu görevi vardır (Kumar ve ark. 2016). TNF- α rs18000629 gen polimorfizminin PH ile ilişkilendirildiği bir çalışma bulunamamıştır (Lee ve ark. 2016).

Mikroglial hücrelerde fagositoz oluşumunda α -sinüklein birikimlerinin hücre zarına yapışmasının etkili olduğu bulunmuştur (Park ve ark. 2008). Hücre dışında mikroglia α -sinüklein temizliği yapmaktadır, α -sinükleinin monomer veya oligomer formda olması mikroglial aktivitesini etkilemektedir (Lee ve ark. 2008).



ŞEKİL 2.10. : Sağlıklı Mikroglia ve İşlevsiz Mikroglianın Oluşumuna Etki Eden Faktörler ve Sağlıklı ve İşlevsiz Mikroglianın Neden Olduğu Olaylar (Labzin ve ark. 2011)

NOX2 gibi enzimlerin mikroglia'yı harekete geçirmesiyle beraber, redoks sinyalizasyonunun başladığı ve bunun sonucunda proinflatuvar cevap oluşmaktadır. Mikroglial aktivasyonun uyardığı sinyal yollarından biri NF-kB sinyal yolağıdır.

Nöromelanin katelolaminerjik nöronlarda sentezlenen bir pigment olarak dopamin metabolitleri, oksitlenmiş dopamin gibi katmanlar içerisinde barındırır (Double 2012). Nöromelanin pigmentinin dopaminerjik nöronların oksidatif strese karşı hassasiyetlerinin artması sonucu oluşan nöron kaybına neden yol açmasıyla, inflamasyona sebep olan mekanizmaların oluşmasında etkili olmaktadır (Halliday ve ark. 2005). Nöromelaminin demir iyonu ile olan ilişkisi oksidatif stress oluşumunda önemli rol oynamaktadır ve substantia nigranın koyu rengi, nöromelaninden kaynaklanan dopamin oksidasyonu nedeniyle olmaktadır (Blesa ve ark.2015).

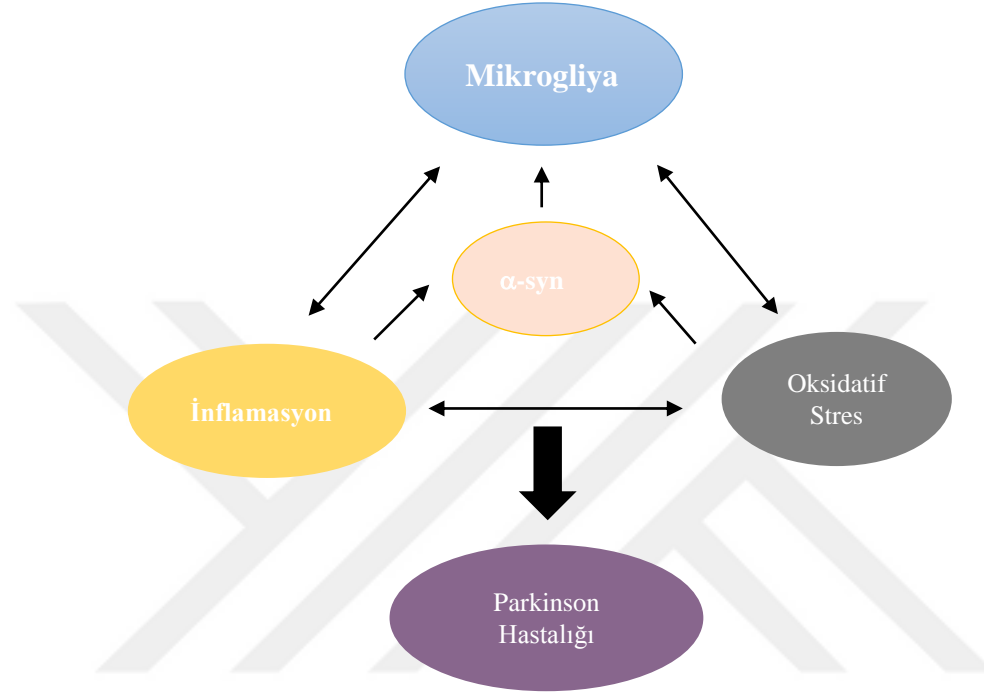
2.1.7.5.2. Nükleer Faktör Kappa B (Nf-kB)

Inflamasyona neden olan genler promotör bölgelerinde bir transkripsiyon faktörü olan NF-kB için bağlanma yeri içermektedirler (Hayden ve Ghosh 2004). PH'nın substantia nigralarında glial hücrelerin çekirdeğinde ve hücre içi sıvısında NF-kB alt birimi olan p-65 alt birimi bulunmuştur (Ghosh ve ark. 2007). NF-kB'nin DNA'ya bağlanırken farklılık gösteren beş alt birimi bulunmaktadır ve bunlar p65/RelA, RelB, cRel, p50 ve p52 olarak bilinmektedir (Hoffmann ve ark. 2006). NF-kB sitoplazma için inaktif bir konumdayken, hücre içi ve dışından etki eden faktörler nedeniyle IκB kinaz kompleksleri harekete geçtiğinde, NF-kB salınımı başlar ve NF-kB hedef genlerden bağlandığı çekirdeğe doğru harekete geçer (Baldwin 2001). NF-kB alt birimlerinin aktivitesi iki çeşit sinyal yolağının kontrolü sayesinde gerçekleşir, ilki NEMO'ya bağlı kanonik yolak, ikincisi ise NEMO'dan serbest kanonik olmayan yolaktır (Mitchell ve ark. 2016). NF-kB sinyal yollarından kanonik yolağın doğrusal olmayan aktivasyonu mikrogial aktivitenin yönünü ve dopaminerjik nörodejenerasyonu, proinflamatuvar sitokinler olan TNF-α ve IL1β'yı aktive ederek etkilemektedir (Joers ve ark. 2017). NFKB1 geni, 24 ekson ve introndan oluşan 4q23-q24 kromozomunda yerleşik, 156 kb molekül ağırlığı ve 40.000 ile 323 bp liktir (Le Beau ve ark. 1992). NfκB proteinleri DNA bağlanması için Rel Homoloji Alanı barındırır (Brownell ve ark. 1986). Nfκb1 geni üç bölge barındırır, ilk bölge ekson 1 tarafından kodlanan N terminali bölgesi, ekson 2 ve 5 arasında yerleşik ankyrin tekrar bölgesi, ekson 6'dan C terminalidir (Okamoto ve ark. 1998).

2.1.7.5.3. Mikrogial Aktivite ve α-sinüklein İlişkisi

140 amino asit proteinden oluşan α-sinüklein beyinde yüksek miktarlarda salgılanmaktadır (Iwai ve ark. 1995). Dopamin taşıyıcı düzenleme görevi ile α-sinüklein (Sidhu ve ark. 2004), nörodejeneratif hastalıklara karşı bir koruyucu olarak 'sistein string protein alpha' ile beraber çalışır (Chandra ve ark. 2005). α-sinüklein düzensiz sarmallaşma yapısından dolayı, protofibril ve oligomerik hale geçişinde hasar oluşabilir (Uversky ve ark. 2001). Bu yeni oluşmuş hasarlı yapılar α-sinükleinin toksik etkide bulunmasına neden olur (Emmanouilidou ve ark. 2010). α-sinüklein patolojik yeni oluşumlarına neden olan ubiquitin ekleme, nitrasyon ve fosforilasyon

mekanizmaları dopaminerjik nöronlarda dejenerasyon oluşturabilmektedir (Anderson ve ark. 2006).



Şekil 2.10.: Mikroglia'yı aktif hale getirerek oksidatif stres ve inflamasyona neden olan α -sinüklein, PH oluşum sürecinde bu mekanizma içerisinde bir döngü oluşturur.

Inflamasyon mekanizmaları, PH patolojisine katkısı olan farklı bir tepkidir. Ölmüş PH beyinlerinde ve PH sahip bireylerin beyin omurilik sıvılarında infalamatuar sitokinler saptanmıştır (Blum-Degen ve ark. 1995). Bu sitokinler dopaminerjik nöronların ölümüne yol açarak nörodejenarasyon oluştururlar (Prajapati ve ark. 2015). İnsan beyinde inflamatuvar yanıt oluşturan bir etki mikroglial hücrelerin aktivitesi yoluyla olmaktadır (Soulet ve Rivest 2008). PH'nda ve PH modellerinde mikroglial aktivitenin artmış olduğu bulunmuştur (Barcia ve ark. 2004). Mikroglial aktivite artışının sebep olduğu infalamatuar yanıtın PH'na sahip bireylerdeki varlığına bir kanıt da PET (positron emission tomography) sonuçlarından gelmektedir (Gerhard ve ark. 2006).

Mikroglial aktivitenin düzenlenmesine katılan α -sinükleinin normal düzeylerde mikroglia tarafından salınımı görülmektedir. (Zhang ve ark. 2017). Yapılan bir çalışmaya göre BV-2 hücrelerinde fazla miktarlarda α -sinüklein salınımı olduğunda, COX-2 (cyclooxygenase-2), TNF- α , NO (nitrik oksit) ve IL-6 (interleukin-6) üretimini arttırarak, hücrelerin fagositoz özelliğini yitirmelerine neden olmaktadır (Rojanathammanee ve ark. 2011). Yüksek miktarlarda TNF- α , IL-6, prostaglandinler ve lipide bağlı sinyal yollarındaki anahtar enzimler olan sitozolik fosfolipaz A2 (cPLA2), fosfolipaz 2 (PLD2) ve COX-2 üretimine nedne olan ve de fagositoz etkisi bozulmuş, büyük yapıda olan hücreler, α -sinükleini değişime uğramış mikroglia da görülmektedir (Austin ve ark. 2006, 2011). Hücre içi denge nedeniyle α -sinüklein salınımı hep belli bir seviyede kalmalıdır. Kümelenmiş ve kümelenme olmamış α -sinükleinler beyin omurilik sıvısı içerisinde (Borghini ve ark. 2000) ve PH olan insanların kanlarında bulunmaktadır (El-Agnaf ve ark. 2003)

Belirli miktarda α -sinüklein kullanarak mikroglia, tehlike sonrası tedaviye karşı korunmak için savunma gerçekleştirir, aşırı miktarda ve şekli bozulmuş α -sinüklein ile mikroglia aktivitesi çok artabilir (Zhang ve ark. 2017). α -sinüklein ve mikroglia ilişkisi çift yönlü olarak hücre dışında bu şekilde gerçekleşmektedir. Mikroglialın bu şekilde harekete geçirilmesi merkezi sinir sistemi için zarar oluşturmaktadır. Mikroglia α -sinüklein tarafından çok farklı şekillerde harekete geçirilerek nörotoksik etkiye neden olabilmektedir (Zhang ve ark. 2017).

Farelere α -sinüklein eklenerek yapılan bir çalışmada, nöron ölümü gerçekleşmeden önce, α -sinüklein uzun süre major doku uygunluk kompleksi (MHC) II- pozitif mikroglia üretimine neden olmaktadır (Sanchez-Guajardo ve ark. 2010). Proinflamatuvar sitokinlerin artması, mikroglial aktiviteyle beraber α -sinükleine bağlı nöral ölüme görülmektedir (Chung ve ark. 2009). SH-SY5Y hücrelerindeki mikroglial zehirlenmede α -sinüklein ve interferon- γ (IFN- γ)'nun beraber çalışması etkili olmaktadır (Klegeris ve ark. 2018). α -sinükleinin patolojik çeşitlerinin uyardığı mikroglia tarafından salgılanan IFN- γ ' mikroglialın etkinleştirilmesinde rol oynamaktadır (Chung ve ark. 2009).

Nitrik oksit sentaz (iNOS) tarafından indüklenen oksidatif stres ile, ROT ve NO üretiminin artması, etkin hale gelmiş toksik etkili mikrogliaların oluşmasında etkilidir (Zhang ve ark. 2017). Oksidatif stres ve nöroinflamasyon aralarındaki geri bildirim mekanizması sayesinde birbirlerinin tesirini arttırarak nörodejenerasyona neden olurlar (Zhang ve ark. 2017). Mikrogliaların etkinleştirilmesinde fagositoz ve lenfositlerin yer değiştirmesi ve sızmasında ilişkilidir.

α -sinüklein mikroglialar tarafından fagosite edilebilir, bunun için en iyi örnek kümelenmiş insan α -sinükleininin, sıçanların mikrogliaları tarafından içselleştirilmesi ve 'otopagazomları' hedeflemeleridir (Cao ve ark. 2012). Hücre dışındaki α -sinüklein kümelenmelerinin mikroglialar tarafından endositoza upraması reseptörler tarafından yönetilen bir olaydır (Lee ve ark. 2008). TLR-4 (Toll Benzeri Reseptörler) hasarının sonucunda -bozulan mikroglial fagositoz, α -sinüklein temizlenmesinin az olmasına ve yüksek oranda nörodejenerasyona neden olmaktadır (Fellner ve ark. 2011).

2.1.8. α -sinükleinin Aktifleştirdiği Yolaklar

2.1.8.1. Nf-kB Yolağı

Nf-kB bir heterodimer olarak 50 kDa (p50) ve 65 kDa (p65) altı birimlerinden oluşur. Sitozolda kendisine el koyan I-kB'ye bağlanır, I-kB inhibe edici bir proteindir (Hunot ve ark. 1997). Nf-kB aktif hale geldiğinde, bağlandığı I-kB kompleksinden ayrılır ve alt birimleri (p50 ve p65) çekirdeğe translokasyon yapar, DNA dizilerine bağlanır (Hunot ve ark. 1997).

Nf-kB yolağı α -sinükleinin aktive ettiği yolaklardan birisidir. RelA (p65), RelB, c-Rel, p50/p105, p52/p100 Nf-kB ailesinin üyeleridir ve Nf-kB bir sinyalleme modülü olan I-kB'ye bağlanınca aktivitesini yitirir (Zhang ve ark. 2017). Parkinson hastalığında mikroglial cevapta, I-kB transkripsiyonunun indüklenmesinden kaynaklanan Nf-kB sinyal yolağının artmış aktivitesinin (Reynolds ve ark. 2008) α -sinükleine bağlı mikroglial aktivite sonucunda I-kB indirgenmesinin (Kim ve ark 2013) olduğu çalışmalar sonucunda bulunmuştur. IKK tarafından fosforilasyonu gerçekleştirilmiş I-kB, ubiquitin ligaz sistemi tarafından tanınır ubiquitin pretinler eklenir ve yıkıma uğrar

(Hayden ve Ghosh 2004). α -sinüklein tarafından aktive olmuş mikroglia, Nf-kB ailesinden p65 fazla miktarda içermektedir (Cao ve ark. 2012). Nitrat içeren α -sinüklein (N- α -sinüklein) ile mikrogliaların uyarımı sonucunda hücre çekirdeğinde Nf-kB p50 ve p65 miktarında artış gözlenmiştir, bu çalışmada Western blot tekniği uygulanmıştır. (Reynolds ve ark. 2008, 2009). Sitoplazma içerisinde p65 protein miktarında azalması western blot tekniği ile yapılan farklı bir çalışmada görülmüştür (Reynolds ve ark. 2008). Nf-kB'nin zamansız olarak etkinleştirilip salınması, α -sinüklein tarafından harekete geçirilmiş mikroglial aktivasyon sonucunda oluşabilmektedir ve bu zamansız Nf-kB salınımları devam ederse, Nf-kB'ye bağlı gen ekspresyonuna neden olmaktadır (Nelson ve ark. 2004). Sıçanların mikroglialarında, Nf-kB'nin DNA'ya bağlandığı durumlar gözlenmiş ve bu bulguya ilave olarak α -sinükleinin desteği de eklenmiştir (Lee ve ark. 2010). α -sinüklein tarafından uyarılmış hale gelen mikroglialarda, Nf-kB mikroglialarını incelediğinde, Nfkb1, Nfkb2, RelA gibi Nf-kB transkripsiyon faktörünün alt birimlerini, Tnf, Ccl2, Il6 ve Il1b gibi proinflatuar sitokinleri kodlayan genlerin ekspresyonunun arttığı bulunmuştur (Reynolds ve ark. 2008).

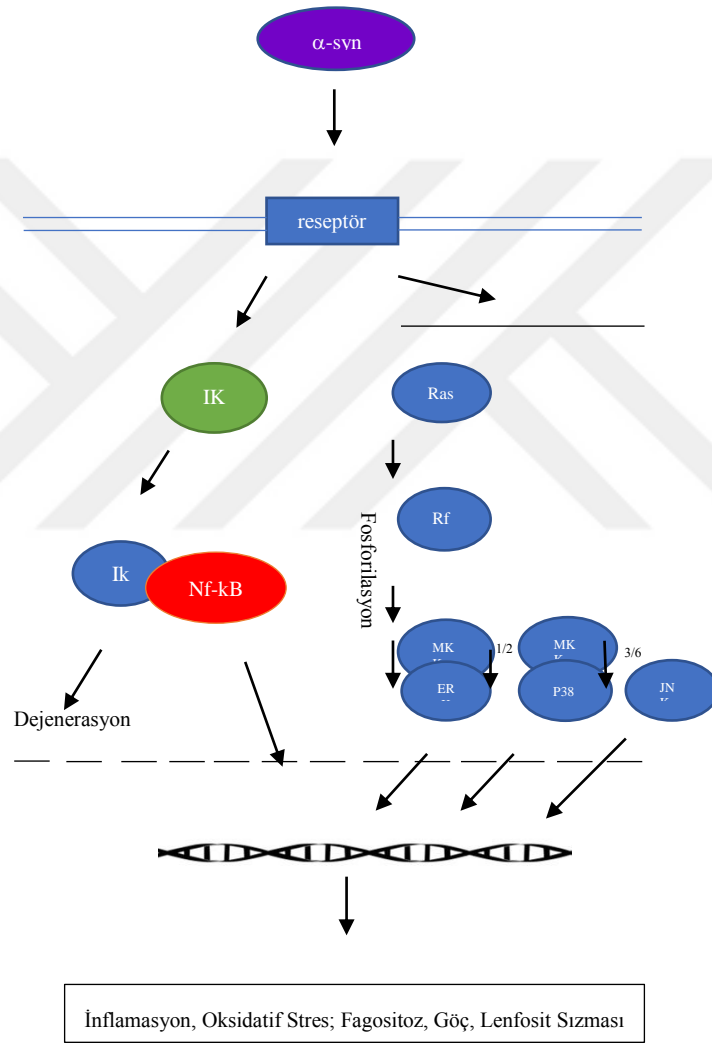
2.1.8.2.MAPK Yolağı

Mitojenle etkinleşen protein kinazlar (MAPKs) ERK1/2, c-Jun N-terminal kinazlar (JNK/1/2/3) , p38 p38 ($\alpha/\beta/\gamma/\epsilon$), ERK5, ERK3/4 ve ERK7/8 gibi altı farklı sınıfla mikrogliaların harekete geçmesinde etkili olan başka bir yoldur (Klegeris ve ark. 2008). MAPK, MAPK kinaz (MAPK) ve MAPKK kinaz (MAPKK) birbirleriyle uyumlu ve ardışık bir düzen içinde hareket ederler (Kelegeris ve ark. 2008). Küçük yapıda olan G proteinlerine sinyal iletimi sonucunda etkin hale gelen ERK1/2 en bilinen MAPK kinazdır ve G proteini aktivasyonu sonucu aktif hale gelen bir diğer MAPKKK sırası da Raf kinazlardır (Klegeris ve ark. 2008).

2.1.8.3.Toll Benzeri Reseptörler

Mikroglial hücrelerin Toll benzeri reseptörleri (TLR), patojene özgü genel paternlerin (PAMP) farkına varırlar, kalıtsal olan bağışıklık tepkisini Nf-kB ve MAPK yollarını

etkinleştirerek başlatırlar (Jimenez-Dalmaroni ve ark. 2015). TLR'in harekete geçirilmesinin sonucunda oluşan tepkinin, α -sinüklein tarafından daha önce aktif hale getirilmiş mikroglianın TLR'in oluşturduğu cevabı özellikle TLR2/1 ve TLR7 tarafından verilen cevapları etkilemesiyle, kemokin ve IL-6 salınımı gerçekleşmeye başlamaktadır (Roodveldt ve ark. 2013). Proinflamatuvar bir mikroglia için TLR2 özellikle gereklidir (Zhang ve ark. 2017). TLR2'nin mikroglianın uyarılıp aktif hale gelmesindeki etkisine bir kanıt, Parkinson hastalarının ölüm sonrası yapılan yanı



Şekil 2.12.: α -sinüklein tarafından yönetilen mikrogliyada, aktif hale getiren sinyal yolları (Zhang 2017).

postmortem çalışmalardan geldi ve hastaların substantia nigralarında CD68-pozitif amoeboid mikrogliyada ile lokalize olduğunu bulunmuştur (Doorn ve ark. 2014).

α -sinükleini hücre dışında tanıyarak proinflamatuvar cevabın oluşması için bir dizi sinyali başlatan TLR4, α -sinüklein tarafından uyarılan mikroglial aktiviteye katkı sağlayan bir reseptördür (Zhang ve ark. 2017). TLR4'ün olmadığı farelerin mikroglial hücrelerinde, α -sinüklein tedavisi ile Nf-kB nükleer translokasyonu oluşmadığı bulundu ve buna ilave olarak çalışmanın kontrol grubunda, ROT üretimi, TNF- α , IL-6 ve kemokin salınımının engellendiği bulunmuştur (Fellner ve ark. 2013). TLR4'ün bir başka etkisi ise mikroglial fagositoz yoluyla α -sinükleinin ortamdaki uzaklaştırılma ihtimalini arttırmasıdır ve de α -sinükleinin çok miktarda salınımının olduğu farelerde, TLR4'ün baskılanmasının, hücre dışındaki α -sinükleinin fagositozunu bozduğu bulunmuştur (Fellner ve ark. 2013). Bütün bu olaylar nörodejenerasyona ve α -sinükleinin ortamdaki uzaklaştırılmasında azalmaya neden olmaktadır (Stefanova ve ark. 2011).

2.1.8.4. CD36, Fc γ R Reseptörleri

TLR'ler haricinde α -sinükleinin mikroglial aktivasyonuna katılan bir başka grup reseptör CD36, Fc γ R, Mac-1 (makrofaj antijen-1 reseptör), EP2 (Prostaglandin E2 reseptör tipi), P2 x 7R (purinerjik reseptör P2X, liganda bağlı iyon kanalı 7) olarak bilinmektedir (Zhang ve ark. 2017). CD36 reseptörleri adeta bir çöpçü vazifesi yapan reseptörlerdir ve yönettiği faaliyetler adezyon, endositoz, yağ metabolizması, konaklara karşı koruma, sinyal vermedir (Husemann ve ark. 2002). α -sinükleinin fagositozunu yaparak mikroglial aktivasyona katkı sağlarlar. Başka sinyalleme molekülleri α -sinükleinin mikroglial aktivasyonuna katkısı olduğuna bir kanıt, CD36 $^{-/-}$ mikroglial kültürlerinin sadece bir kısmının ERK1/2 aktivasyonu ile inflamatuvar yanıt tarafından bloke edilmiştir (Cao ve ark. 2012).

2.1.9. Parkinson Hastalığı Benzeri Dejenerasyon Modellerinde Mikroglial

Parkinson hastalığına bağlı nörodejenerasyona neden olan aktif hale gelmiş mikroglialın oluşmasında yanlış katlanılan proteinlerin katkısı olduğu bilinmektedir.

Mikroglıyanın nörodejenerasyondaki rolünü daha iyi anlayabilmek için hayvan modellerinden yararlanılmaktadır (Joers ve ark. 2017). Lezyonlu bölgelerde MPTP ve 6-hidroksidopamin (6-OHDA) mikroglıyal aktivite artışına neden olmaktadır. Lipopolisakkaritler (LPS), inflamatuvar sitokinler, α -sinüklein proinflamatuvar etkide bulunmak amacıyla kullanılan diğer modellerdir. Her bir modelin mikroglıya aktivitesini uyarma miktarı ve mikroglıyanın her bir modele verdiği tepkinin süresi diğerlerinden farklıdır (Joers ve ark. 2017).

2.1.9.1.MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) Modelleri

Substantia nigraları HLA-DR ile boyanmış tepkin mikroglıyaları olan MPTP enjekte edilmiş maymunlarda, MPTP yokluğunda bile devam eden microglial aktivite görölmektedir (Barcia ve ark. 2004). MPTP modellerinde, PH patolojisinde yer alan belirtilerin ve nörodejenerasyonun ortaya çıkmaya başlaması ve hastalığın ilerleyici seyrinin tetiklenmesi, MPTP yüksek dozlarda verildiğinde nöropatolojinin daha da çok belirmesi son yapılan çalışmalarda görölmektedir (Rodriguez ve ark. 2007). MPTP modellerinin bir avantajı, hastalığın erken evresinde, koku alma bozukluğu gibi motor olmayan semptomların ortaya çıktığı bir dönemde, henüz substantia nigrada dopaminerjik nöron kaybı olmamışken, microglıyal aktivitenin etkilerini göstermesidir (Rodriguez v ark. 2007).

2.1.9.2. 6-Hidroksidopamin (6-OHDA) Modelleri

Striatum ve substantia nigraya 6-OHDA'nın enjeksiyonu sonucunda microglial aktivitenin tetiklendiği gözlemlenmiştir, bu aktivasyon nörodejenerasyondan daha önce oluşmaktadır (Marinova-Mutafchieva ve ark. 2009). Nörotoksin madde aksonlara verildiğinde, mikroglıyoz substantia nigrada eş zamanlı olarak, striatal nöronların terminallerinde dejenerasyona neden olmaya başlamıştır (Walsh ve ark. 2011).

2.1.9.3. Liposakkarid (LPS) modelleri

Inflamasyonla tetiklenen dopaminerjik nöron kaybını araştırmak için kullanılan LPS modellerinde, periferik veya substantia nigra içine verilen LPS, mikroglıyanın yüksek miktarda aktivasyonuna ve dopaminerjik yolaktaki nöron kaybindan önce gerleşen ve

bu kayba neden olan proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin salınmasına neden olmaktadır (Castano ve ark. 1998). Enjekte edilen LPS miktarı dejenerasyonun ertelenmiş, ilerleyici veya hızlı olup olmayacağını belirler (Joers ve ark. 2017). C57BL/6 fare ve sıçanlarda substantia nigra içerisine verilen LPS sonucunda çok hızlı bir biçimde mikrogliyal aktivasyon ve takip eden yedi gün içerisinde dopaminerjik nöron kaybı gerçekleşmiş, bir yıl boyunca kayıp devam etmiştir (Arai ve ark. 2004). LPS modelleri göstermiştir ki nöroinflamasyon nöral kayıba neden olan bir dizi olayları aktive eden bir başlatıcı ve aynı zamanda kendi başına da nöral kayıp oluşturan bir mekanizmadır (Joers ve ark. 2017).

2.1.9.4. α -sinüklein Modelleri

Parkinson hastalarında görülen α -sinüklein patolojisi yani α -sinükleopati oluşturmak amacıyla kullanılan modellerdir (Dawson ve ark. 2010). Parkinson hastalığının erken dönemlerindeki patoloji oluşturan hücresel mekanizmaların incelenbilmesini sağlaması, hücrelerin işlev sorunlarını gösterebilmesi nedeniyle α -sinüklein modelleri tercih edilmektedir (Chesselet ve ark. 2012). Bir inflamatuvar sitokin olan TNF miktarında artış ve mikrogliyada aktivite oluşumu ve bu artışı, Thy-1 α -sinüklein sıçanlarının substantia nigra ve striatumlarında erken ve ilerleyici bir biçimde görülmektedir (Watson ve ark. 2012). Kemirgenlerinde beyinlerinde α -sinükleinin mutant veya farklı çeşitleri mikrogliyanın aktivitesine farklı miktarlarda etki etmektedir ve dopaminerjik nöron kaybı olmasa bile, aktif hale gelmiş mikrogliyanın fenotipini belirlemektedir (Barkholt ve ark. 2012).

2.1.9.5. LRRK2 Modelleri

PH'nın ileri evrelerinde, inflamasyonun neden olduğu dopaminerjik nöron kaybı için kanıt oluşturan LRRK2 mutasyonu taşıyan hücre veya fare modelleridir (Joers ve ark. 2017). Patolojik bir tablo içerisinde LRRK2 ekspresyonu sonrası, aktif hale gelmiş mikrogliyada reseptör sayıları arttırılırken, LRRK2'nin ortamdan çıkarıldığı veya inhibe edildiği durumlarda, tam anlamıyla bir inflamatuvar yanıt oluşması engellenirken, Nf-kB transkripsiyon faktörü aktivitesinde azalma, mikrogliyanın morfolojik aktivitesinde azalma, inflamatuvar sitokinlerin üretiminde azalma, mikrogliyanın fagositik ve kemotaktik aktivitesinde azalma görülmektedir (Kim ve ark. 2012). PH'nın farklı

formları olan idiyopatik ve genetik PH'nda, LRRK2'nin yanlış anlam mutasyonları, hastalığın oluşmasında en belirgin sebep olarak görülmektedir (Healy ve ark. 2008). G2019S LRRK2 mutasyonu klinikte en çok karşılaşılan dominant olarak aktarılan PH'dır, kinaz aktivitesinin yüksek miktarlarda artmasına bağlıdır (Paisan-Ruiz ve ark. 2004). LRRK2 PH modelleri ile yapılan çalışmalar sonucunda, genetiği değiştirilmiş mutant farelerde, LRRK2'nin engellendiği durumlarda, miyeloid hücrelerin süzülmesiyle dopaminerjik nöron kaybı oluşması durdurulmuş, aynı zamanda LRRK2'nin yüksek miktarda ekspresyonu, infalamotovar tepkiyi oluşturarak bu tepkiyi PH için temel bir neden olarak ortaya çıkararak nöral hasara sebep olmuştur (Brockmann ve ark. 2016). İnflamasyonda aktif olan transkripsiyon faktörü Nf-kB, substantia nigradaki dopaminerjik nöron hasarına neden olması nedeniyle, c-Rel mutant geni taşıyan farelerde kullanılan iyi bir model olmaktadır (Baiguera ve ark. 2012). Yaşa bağlı olarak ilerleyen PH seyri ortaya çıkan c-Rel KO fareleri, substantia nigra içerisinde yer alan hücrelerde CD11b sahibi mikroglialının aktif olmasıyla, yanlış kümelenmiş α -sinüklein birikimi oluşturup, nörodejenerasyon geliştirirler (Joers ve ark. 2017).

2.1.10. Pro-İnfalamotovar ve Anti-İnflamamotovar Mikroglial

Farelere intravenöz olarak periferik kemik iliğinden üretilen hücrelerin verildiği MPTP modellerinde, MPTP, dopaminerjik nöron bakımından zengin olan striatumun ön, arka ve orta taraflarında mikroglial aktivitesi çoğaltmış ve bunun sonucunda fagositozik CD68 işaretleyicisinin salınımına hastalığın ileri evrelerinde neden olmaktadır (Rodriguez ve ark. 2007). Dopaminerjik nöronların yakınında bulunan mikroglial gruplarının sebep olduğu nörodejenerasyonla CD68'e karşı reseptörlerin artırılması ilişkilidir (Kurkowska-Jastrzebska ve ark. 1999).

İnflamamotovar tepki oluşumu için ana düzenleyici olan Nf-kB transkripsiyon faktörü için genler, sitokinler, kemokinler ve proinflamamotovar enzimler DNA'larında bağlanma yeri içerirler (Hayden ve Ghosh 2004). Nf-kB alt ünitesi olan p65'in güçlü bir biçimde salınımı, PH'nın substantia nigralarında ve MPTP enjekte edilmiş farelerin mikroglial hücre çekirdeklerinde ve sitoplazmalarında görülmektedir (Ghosh ve ark. 2007). TNF- α

ve IFN- γ miktarlarında artış PH'nın beyinlerinde, nörotoksik madde MPTP verildikten yıllar sonra bile görülebilmektedir (Ghosh ve ark. 2007). TNF dominant negative varyantların kullanılmasıyla yoluyla TNF'in çözünmesinin bloke edilmesi sonucunda dopaminerjik nöron 6-OHDA zehirlenmesinden kurtarılmıştır, TNF'in nörodejenerasyondaki rolüne iyi bir örnektir (Harms ve ark. 2011). MPTP uygulaması ile beraber, iNOS seviyesinin artması sonucunda, aktif hale gelen mikroglia, IL-1b, TNF ve IL-6 gibi sitokinlerde artışla beraber bu modellerin erken evrelerinde görülmektedir (Bian ve ark. 2009). Hayvan modellerinin tamamında elde edilen veriler aktif hale gelmiş mikroglia'nın ve bunun sonucunda oluşan inflamatuvar cevabın hastalığın erken evrelerinde meydana geldiğini ve mikroglia'nın hastalığın ileri evrelerinde fagositik ve CD68 salınımı yapan fenotipini oluşturduğunu göstermektedir (Joers ve ark. 2017).

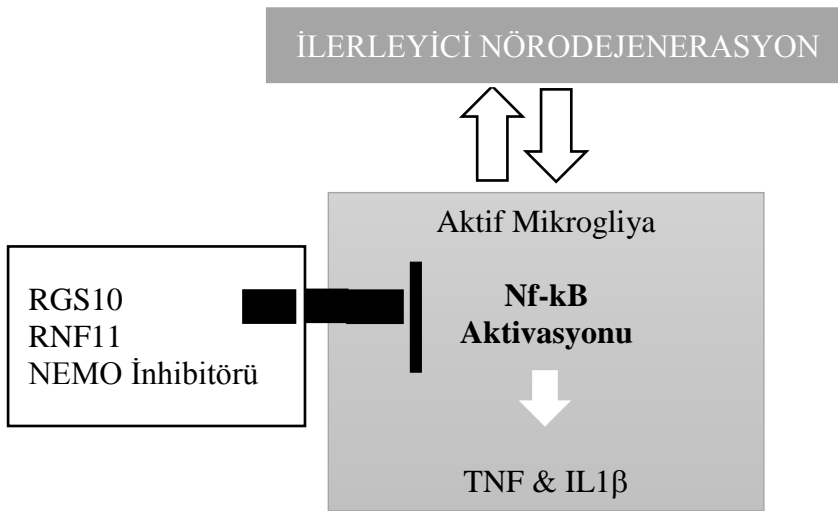
Mikroglia'da anti-inflamatuvar işaretleyicilerin oranını azaltan ve pro-inflamatuvar işaretleyicileri arttıran MPTP'nin devamlı uygulanması sonucunda hastalığın seyrini devam ettiren ve hızlandıran inflamatuvar araçların etkinliğinin arttığı gözlenmiştir (Pisanu ve ark. 2014).

COX-2 ve iNOS gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımı parkinsonlu farelerde artmış olup, substantia nigrada IL-4, CD206, YM-1, Arg-1 ve FIZZ-1 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin miktarında azalma görülmektedir ve bu değişiklikler toksik maddelerin oluşturduğu nörodejenerasyonu için bir kanıt oluşturmaktadır (Pisanu ve ark. 2014). PH'nın erken dönemlerinde pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar mikroglia görülmekte, hastalık ilerledikçe ileri evrelerde, pro-inflamatuvar mikroglia dönüşüm gerçekleşmektedir (Joers ve ark. 2017).

2.1.11. Mikroglia Aktivasyonunda Nf-kB'nin Rolü

Nf-kB'nin artmış faaliyeti pro-inflamatuvar mikroglia'nın aktifleşmesine sebep olmaktadır ve sürekli bir Nf-kB aktivasyonu ilerleyici nörodejenerasyona katkı sağlamaktadır (Ghosh ve ark. 2007). Nf-kB yollarının bloke edilmesi sonucunda, inflamatuvar tepki baskılanıp, nöronları korumaya yönelik bir aktivite zincirinin oluştuğu gözlenmektedir (Flood ve ark. 2011). Nf-kB aynı zamanda nöronların hayatta kalmaları için verdikleri mücadeleyi destekleyicidir, Nf-kB'nin tam olarak genel işlevi ile ilgili bu ayırım kesin değildir (Mattson ve ark. 1997).

İnflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve efektör enzimlerin salınımını düzenleyen, bağışıklıkta görev olan reseptörlerin uyarılması gibi görevleriyle Nf-kB nöronlarda ve glial hücrelerde ekspresyonu gerçekleşen, gliada daha iyi özellikleri ortaya koyan bir transkripsiyon faktörüdür (Grinberg-Bleyer ve ark. 2015). Nf-kB hücre içi homeostaz için gereklidir, ve IκB ailesi proteinleri grubuna dahil olarak normal şartlarda sitoplazma içinde pasif bir biçimde durur, dışarıdan gelen uyarıcılar IκB kinazlar da (IKK kompleksi) aktivasyona neden olur ve daha sonra, IκB'yi fosforilize ederek Nf-kB'nin serbest kalmasını sağlar ve Nf-kB'nin hedef genlerin promotör veya güçlendirici bölgelerine bağlanır ve çekirdeğe translokasyon gerçekleştirmesine sebep olur (Baldwin 2001). Nf-kB'nin iki çeşit yolağı vardır; klasik yolak ve alternatif yolak (Bonizzi ve Karin 2004). IKKβ alt ünitesi (NEMO) aktivasyonuna neden olan TNF veya LPS müküllülerinin reseptörlere bağlanması, Nf-kB dimeri p65/p50 veya p65/c-Rel'in çekirdeğe translokasyonu sonucu aktif birer pro-inflamatuvar gene transkripsiyonunun gerçekleşmesi klasik yolaktır (Grinberg-Bleyer ve ark. 2015). Alternatif yolakta gördüklerimiz ise, Nf-kB uyarıcıları olan LTβ, BAFF ve CD40'ın reseptörlere bağlanmasının IKKα alt ünitesinin aktivasyonunu başlatması ve bu aktivasyonun haberci IκB proteini olan p100'ün, RelB ile beraber çekirdekte yer değişmesine ve dimerizasyonuna neden olan p52'ye proteazomal işlemi gerçekleştirir (Joers ve ark. 2017). Nf-kB'nin klasik ve alternative yolları PH'ında oluşan nörodejenerasyonda ve mikrogliyanın polarizasyonunda güçlü bir uyarıcı olarak görev almaktadır (Fellner ve ark. 2013).



Şekil 2.13. : Parkinson Hastalığı hayvan modellerinde Nf-kB & Mikroglia İlişkisi (Joers ve ark.2017)

2.1.11.1. G-Protein Sinyalizasyon-10 Regülatörü (RGS10)

Nf-kB aktivitesi için olumsuz bir düzenleyici olan GAP (GTPaz active edici protein), inflamatuvar tepkide mikroglia ve makrofajlar arasındaki polarizasyonu sağlar (Fellner ve ark. 2013). RGS10 olmayan farelerde mikroglia aktivitesinde artış, LPS modellerinde mikroglia ve makrofajlarda pro-inflamatuvar aktivite, dopaminerjik nöronlarda artmış sitotoksosite, anti-inflamatuvar fenotip işaretleyicilere karşı artan inflamatuvar sitokin miktarı görülmektedir (Lee ve ark. 2013). RGS10 olmayan modellerin mikroglialarında, dinlenme halinde ve TNF tarafından uyarılmış durumlarda, Nf-kB alt üniteleri olan p50/p65 miktarlarında artış görülmektedir ve bu artış alternatif yol üzerinde hakim olan kanonik yolak ve bozulmuş Nf-kB regülasyonunu işaret etmektedir (Lee ve ark. 2011). RGS10 gen transferi sonucunda, sıçanların substantia nigralarında mikrogliazistaz ve dopaminerjik nöronların 6-OHDA'ya bağlı zehirlenmesi önlenmiştir (Lee ve ark. 2011, 2013).

2.1.11.2. RNF11 (Ring Finger Protein 11)

Nf-kB sinyal yolağında negative düzenleyici olan RNF11, A20 ubiquitin düzenleme kompleksiyle birlikte, nöronlara ve mikrogliaya dolaylı olarak etki etmektedir (Dalal ve ark. 2012). RNF11 salınımı ile Nf-kB aktivitesi birvirleriyle ters orantılı olarak hareket eder, RNF11'in bloke edilmesi inflamatuvar maddelerin üretilmesini tetikler, Nf-kB aktivasyonunu artırır, inflamasyon sonucu oluşan sitotoksositeye sebep olur (Dalal ve ark. 2012). LPS tarafından tetiklenen zehirlenmelere karşı, RNF11'in artan ekspresyonu koruyucu göreve sahiptir, RNF11 inflamatuvar tepkiyi bastırır (Dalal ve ark. 2012). p65RelA nükleer translokasyonunun güçlenmesi, inflamatuvar cevabın artışı, TNF tarafından uyarılan hücrelerde görülmektedir (Pranski ve ark. 2013).

2.1.11.3. NEMO (Nükleer Faktör Kappa B Temel Modülatörü)

IKK β 'ların katalitik aktivitesini ve p50/p65 Nf-kB heterodimer aktivitesini bloke eden NEMO inhibitörü compound A (May ve ark. 2010), dopaminerjik nöron kaybını LPS ile aktif hale getirilmiş mikroglia ve p65 translokasyonu ile pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ederek sağlamaktadır (Zhang ve ark. 2010). Substantia nigrada microglial aktivite ve Nf-kB aktivasyonunu azaltan, MPTP enjekte edilmiş fare ve maymunlarda motor performansı arttıran, nigrostriatal nöronları koruyan aynı

zamanda inflamatuvar moleküllerin üretimini durduran IKK, NEMO bağlanma alanını (NBD) hedef olarak belirleyen peptittir (Ghosh ve ark. 2007).

2.1.11.4. Toll Benzeri Reseptörler ve Nf-kB

Tip 1 transmembran reseptörü olan Toll benzeri reseptörler (TLR), hücre dışında LRRs, hücre içinde Toll/IL-1 reseptörü yani (TIR) sinyal bölgesi içerir (Tiwari 2017). PAMP, TLR'leri aktif hale getirir (Akira ve Takeda 2004). LPS, lipoproteinler, viral ve bakteriyel nükleik asitler, flagellin molekülleri tarafından uyarılma sonucunda, TLRs inflamatuvar kemokinler, mediatörler, hücre adezyon moleküllerinin salınımını arttırarak bir dizi sinyal yolağının aktif hale gelmesini sağlar (Banerjee&Gerondakis 2007). TLRs faaliyetleri, dopaminerjik nöronları hasarının oluşum sürecinde aktif hale gelmiş mikroglia'da fazla miktarda bulunmuş tur (Tiwari 2017). Nf-kB'nin kanonik yolağı TLR tarafından uyarılır, Nf-kB bazı proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olan hücre çekirdeğine translokasyon gerçekleştirir (Yamamoto ve ark. 2003). Uyarılmış ve ekspresyonu artmış inflamatuvar sitokinler mikroglia'dan ortama salındığında, SNpc içerisinde oksidatif stresi arttırarak dopaminerjik nöronların hasarına neden olur (Tiwari 2017).

2.1.12. İmmün Sistem Düzenleyici İlaçlar ve Mikroglia

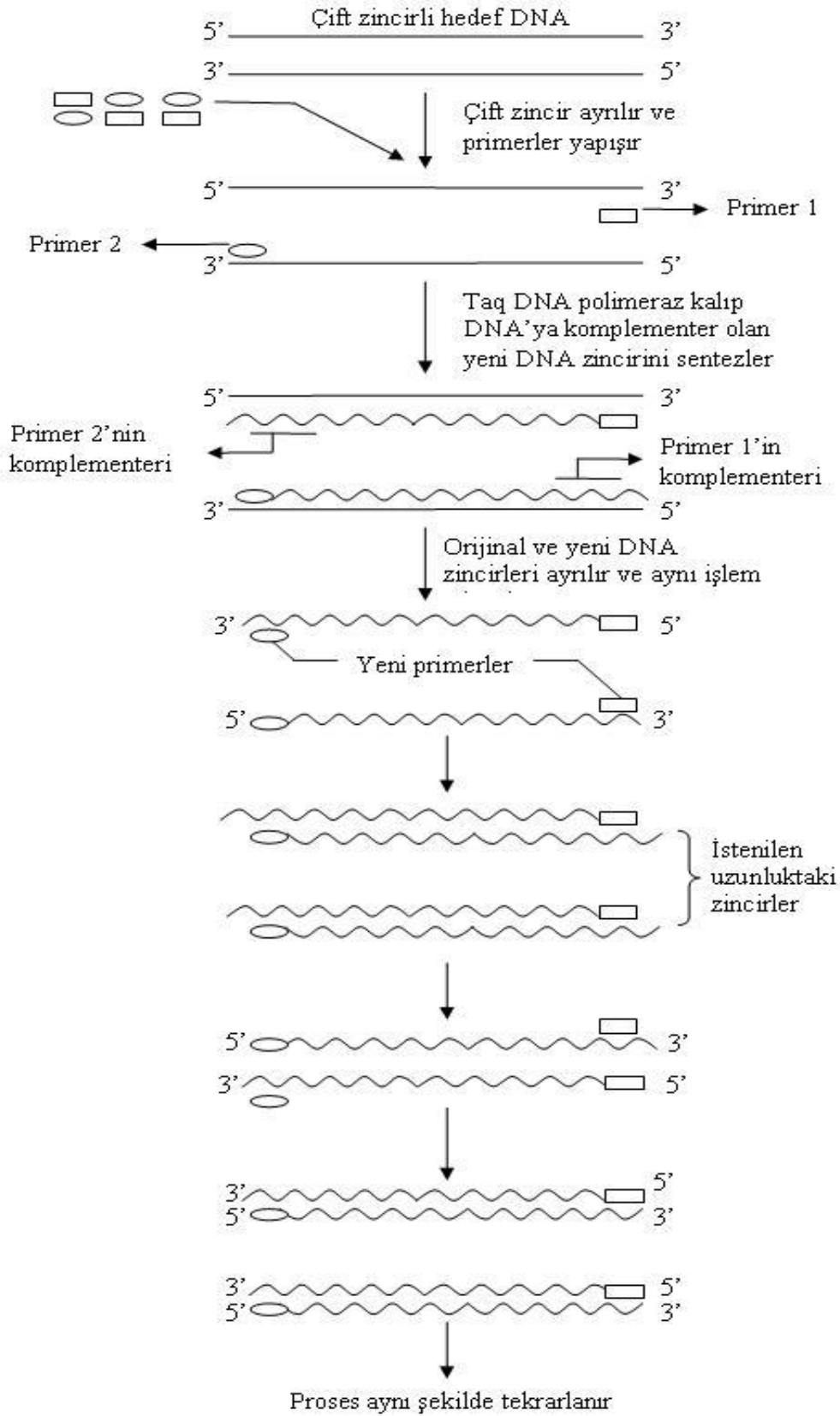
PH'nın tedavisinde farklı mikroglia fenotiplerinin aktivitesinin inhibe edilmek yerine, düzenlenmesinin tedavide daha başarılı olacağı kabulü (Tansey ve Goldberg 2010) mikroglia'nın immün tepki üzerindeki düzenleyici etkisinin yapılan çalışmalar sonucunda ortaya çıkmasıyla gerçekleşmiştir. Pro-inflamatuvar mikroglia'nın nöral kayıba neden olan tepkiyi oluşturması, anti-inflamatuvar ilaçların PH için değiştirici birer unsur olarak kullanılmasına yol açmıştır (Bower ve ark. 2006). PH'nın farklı hayvan modellerinde PPAR- γ agonistlerinin kullanılması koruyucu etki oluşturmaktadır (Carta ve ark. 2011). PPAR- γ nükleer hormon reseptör ailesi üyesi olarak makrofajlar, lenfositler, periferik immün hücreler, mikroglia, oligodendrositler, astrositler tarafından ekspresyonu yapılır (Bernardo ve ark. 2000). PPAR- γ , anti-inflamatuvar yararı arttırır ve bunu zararlı makrofajları inhibe ederek, pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin aktivitesini düzenleyerek (Odegaard ve ark. 2007), pro-

inflatuar sitokinleri baskılayarak, anti-inflatuar sitokinleri harekete geçirerek, antioksidan enzimler için CD36 reseptörleri arttırarak gerçekleştirmektedir (Ballesteros ve ark. 2014). Dopaminerjik nöronlar için koruyucu etki gösteren MPTP kullanılarak test edilen modellerde minosiklinin anti-inflatuar cevabı tetiklediği erken evreli PH'ında bulunmuştur (Du ve ark. 2001). PH MPTP modellerinde, minosiklin antiinflatuar ve koruyucu aktivite gösteren başka bir ilaçtır (Du ve ark. 2001). Kannobioidler, sinyal iletiminde düzenleyici olarak görev alarak nörotrasmitterlere yardım ederler ve anti-inflatuar etkileri vardır (Giuffrida ve ark. 1999). Kannobioidlerin etkisi reseptör tipine göre farklılık göstermektedir, CB1 bazal gangliyada motor hareketler için önemliyken, PH'nın substantia nigralarında aktif hale gelmiş mikrogliyada, CB2 reseptör tipinin miktarında artış bulunmuştur (Gomez-Galvez ve ark. 2015). TNF- α , IL-1, IL-6, IL10 gibi sitokinlerin miktarında, mikroglial hücrelerdeki CB2 antagonizmi ile azalma görülmektedir (Reiner ve ark. 2015).

2.1.13. Polimorfizm Tanımı ve Yararları

DNA üzerinde genetik hastalığa neden olmayan her yüz baz çiftinde bir ortaya çıkabilen suskun nükleotid değişimleri polimorfizm olarak adlandırılmaktadır (Washizu ve ark. 1998) . Polimorfizmler tekli baz değişiklikleri şeklinde olabildiği gibi parça kaybı veya eklenmesiyle de olabilir (Lentsch ve ark. 1998). Sıklıkla DNA yapısında protein kodlamayan bölgelerde görülmektedir (Messer ve ark. 1991). Protein kodlayan bölgelerde ise polimorfizm gerçekleşme sıklığı daha düşüktür (Wahizu ve ark. 1998). Polimorfizm saptanması restriksiyon enzimlerinin kesme bölgelerinin olması veya olmaması ile saptanabilmektedir. Bu işlem sonucunda DNA farklı uzunlukta parçalara kesilir, bu işlem "Restriction Fragment Length Polimorphism", "Kesim enzimi uzunluk polimorfizmleri" (RFLP) olarak adlandırılır (Messer ve ark. 1991).

DNA polimorfizmi kullanım yararları şu şekilde sıralanabilir doku tipleni, gen klonlaması, kalıtım çalışması ve gen haritalanması, yapısal heterozigotluk kaybının incelenmesi (LOH), prenatal tanı, enfeksiyon ajanlarının (bakteriler, virüs) birbirlerinden farklılıklarının belirlenebilmesi, babalık/akrabalık tayini (Jakubowski ve Labrie 2017).



Şekil 2.14. :DNA Polimeraz Zincir Reaksiyonunun Şematik Gösterimi

2.1.14. Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

Nükleik asit te belli bir bölgenin içinde baz değişimlerinin saptanmasında diğer bir kullanılan yöntem gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyon yöntemidir (PCR). Ticari olarak uygulanan üç farklı yöntem vardır ; Light Cycler (Roche), Taqman (PE Biosystem) ve iCycler (BIO-RAD)'dır (Heid ve ark. 1996).

Light Cycler sisteminin uygulanmasında çift zincirli DNA'ya bağlandıklarında floresan veren boyalar kullanılmaktadır. Çoğalmaya bağlı DNA'daki artış ile floresan miktarı ölçülmektedir. LightCyclerin diğer bir uygulama şekli hedefe özgü problemler kullanılmasıdır. Problemlerden biri 3' ucundan floresan boya işaretli, diğeri 5' ucundan alıcı boyayla işaretlenmiştir. Problemler hedef bölge üzerinde birbirine yakın bölgelere bağlanmakta, iki boyanın yan yana gelmesiyle ikinci boya üzerinde alıcı boyayı etkileyerek floresan oluşumuna yol açmaktadır (Kubista ve ark. 2006)

Taqman sisteminde 5' 3' uçlarından floresan işaretli prob kullanılmaktadır. Probin 5' ucunda florokrom, 3' ucunda ise baskılayıcı florokrom bulunmaktadır. Prob tek sarmal haline getirilen hedef dizi üzerinde primerlerin bağlanma bölgesinin arasında kalan DNA bölgesine bağlanırlar (Morris ve ark. 1996). Prob ile hedef molekül arasında meydana gelen bağlanma devam ettiği sürece florokrom maddenin sinyal oluşturması 3' uçtaki florokrom tarafından baskılanır. Primerlerin hedef moleküle bağlanmasını izleyen aşamada Taq DNA polimeraz enzimi 5'→3' nükleaz aktivitesini kullanarak probu 5' uçtan yıkmaya başlar. Bunun sonucunda florokrom serbest hale geçer ve sinyal oluşur. Bu çalışma ile hem sayısal sonuç verilebildiği gibi hedef bölgedeki mutasyonlar saptanabilmektedir (Holland ve ark. 1991).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcıların Belirlenmesi

Bu çalışmaya gönüllü olarak katılan katılımcılar Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ni tarafından izlenen 89 adet İdiyopatik Parkinson Hastası (64,44±10,9; 39 kadın 50 erkek) ile yaşları ve cinsiyetleri eşleştirilmiş 85 kişilik sağlıklı kontrol (63,42±8,2; 36 kadın 49 erkek) grubundan oluşmaktadır (p>0,05).

İdiyopatik PH tanısı Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası (Birleşik Krallık) kriterlerine uygun olarak konulduktan sonra, katılımcılar araştırma ile ilgili olarak bilgilendirilmiş, katılımcıların gönüllü onayı alındıktan sonra, Gönüllü Onay Formu doldurulmuştur. Katılımcıların PH tanısı almaları için bradikineziye ilave olarak tremor, rijidite ve postural instabiliteden en az birine daha sahip olması gerekmektedir, PH'ndan çıkarılma kriterlerinde tekrarlayan inme, kafa travması, MPTP maruziyeti, Babinski izleri, ensefalit gibi bulgular vardır, hastalar bunlara sahip olmamalıdır (Hughes ve ark. 1992).

3.1.1. Katılımcıların Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- İki veya daha fazla Parkinsonizm bulgusu (tremor, bradikinezi, rijidite, postural refleks bozulması).
- İdiyopatik PH tanısı almış olmak

3.1.2. Katılımcıların Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- İnme geçmişi, iskemik atak, hipertansiyon, frengi, ensefalit, serebral tümör, alkol bağımlılığı, şeker hastalığı, bilinç kaybına neden olan kafa yaralanması
- Parkinson hastalığının bulgularıyla örtüşmeyen herhangi bir nörolojik bulgu (serebral sinyaller, supranükleer gaze palsi, okülojirik krizler)
- Parkinson hastalığının haricinde Akut konfüzyel durum ile bağlantılı her türlü hastalık
- Geçmiş birkaç ay içerisinde kullanılan nöroepileptik ilaç veya ameliyat varlığı

3.1.3. Kontrol Grubuna Dahil Edilme Kriterleri

- Aile bireyleri olmamaları
- Ailelerinde parkinson hastalığı geçmişi olmaması
- Hasta grubu ile yaşları uyumlu olması gibi kriterleri karşılayan rastlantısal olarak seçilen bir grup oluşturulmuştur.

3.2. Metod

3.2.1. Kullanılan Araçlar, Cihazlar

- Nanodrop
- PCR
- RT-PCR
- UV Görüntüleme Cihazı
- Isıtma Bloğu
- Yatay Elektroferez Tankı
- Güç Kaynağı

3.2.2. Yöntem

3.2.2.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu

Ayırıcılar

1. Eritrosit Parçalama Tamponu (Red Blood Cell Lysis Buffer, pH 7.4)

8.74 g Amonyum klorür, 10 g Potasyum bikarbonat, 2 ml 0.5 M Etilen beher içine alındı, 900 ml bidistile su eklenerek çözüldü. pH'ı 1 7.4'e ayarlandı. Çözelti 1 litreye tamamlandı. Hazırlanan çözelti ısıya dayanıklı cam şişeye alınarak 120 °C'de 15 dakika otoklavlanarak ve + 4°C'de saklandı.

2. 0.5 M EDTA (pH 8.0)

186.1 g EDTA beher içine alındı ve 800 ml bidistile su eklendi ve çözündürüldü, pH 8.0 'e ayarlandı. Çözelti ölçü balonuna aktarılarak 1 litreye tamamlandı. Hazırlanan çözelti ısıya dayanıklı cam şişeye alınarak 120 °C'de 15 dakika otoklavlandı ve + 4°C'de saklandı.

3. 4 M NaCl (Sodyum Klorür)

233.4 g NaCl. 800 ml bidistile su eklenerek beher içine alındı ve çözündürüldü. Çözelti ölçü balonuna aktarılarak 1 litreye tamamlandı. Hazırlanan çözelti ısıya dayanıklı cam şişeye alınarak 120 °C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi ve oda sıcaklığında saklandı.

4. Lökosit Parçalama Tamponu (White Blood Cell Lysis Buffer, WLF)

10 ml 4 M NaCl ve 20 ml 0.5 M EDTA ölçü balonunda bidistile su ile hazırlandı. 120 °C'de 15 dakika otoklavlanarak ve + 4°C'de saklandı.

5. 5x TBE (pH 8.3)

30.285 g Tris baz, 15.45 g Borik asit ve 1.875 g EDTA bidistile suda çözülerek 500 ml'ye tamamlandı. 120 °C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi. Oda sıcaklığında saklandı.

6. 1 M Tris-HCl Tamponu (Stok)

12.1 g Tris. üzerine 4.2 µl konsantre HCL ve 40 ml bidistile su ile çözündürüldü. 100 ml'ye tamamlandı. Hazırlanan çözelti ısıya dayanıklı cam şişeye alınarak 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

7. 9.5 M Amonyum Asetat

73.22 g amonyum asetat üzerine 80 ml bidistile su eklenerek çözündürüldü. Ölçü balonuna aktarılarak bidistile su ile 100 ml'ye tamamlandı ve 0.22 µm'lik filtreden geçirilerek sterilize edildi. +4°C'de saklandı.

8. %10 Sodyum Dodesil Sülfat (SDS, pH 7.2)

10 g üzerine 80 ml bidistile su eklenerek manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözüldü. pH 7.2'ye ayarlanarak ve bidistile su ile 100 ml'ye tamamlandı. 0.22 µm'lik filtreden geçirilerek sterilize edildi. Analiz için oda sıcaklığında saklandı.

9. Tris- EDTA

2.5 mL 1M Tris (pH 8.0) ve 0.5 mL 0.5 M EDTA (pH 8.0) ölçü balonuna alındı ve bidistile su ile 250 mL'ye tamamlandı. 120 °C 'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi ve oda ısısında saklandı.

10. Etidyum Bromür (10 mg/ml)

100 mg Etidyum bromür tartılarak steril bidistile su ile 10 mL'ye tamamlandı. Bu ayıraç DNA bantlarının UV altında görünür olmasını sağlar.

11. Proteinaz K (20 mg/ml)

20 mg proteinaz K steril bir ependorf içinde steril bidistile ile 1 ml'ye tamamlanarak -20°C'de saklandı.

DNA İzolasyon İşlemi

10 ml periferik kan örneği steril EDTA'lı tüplere alındıktan sonra çalışma için steril falcon tüplerine geçirildi. Üzerine 30 ml (1:3 oranında) RBLB eklenerek karıştırıldı ve +4°C'de 10 dakika bekletildi. +4°C'den çıkarılan örnekler +4°C'de 1500 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek sulu faz atıldı ve homojenize pellet çökelti üzerine tekrar 35 ml RBL eklendi ve süspansiyon edildi, +4°C'de 10-15 dakika santrifüj edilerek süpernatant fazı atıldı. Homojenize pellet üzerine 10 ml. WBL (White Blood Cell Lysis Buffer), 500 µL SDS ve 50 µL Proteinaz K eklendi ve tüpler 56 °C 'de 1 gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası her tüpe 4 ml filtre edilmiş 9.5 M amonyum asetat eklenip 8-10 saniye iyice karıştırıldı ve 4500 rpm. 'de 4 °C 'de 25 dakika santrifüj edilerek proteinler çöktürüldü. Santrifüj işleminden sonra süpernatant steril temiz falcon tüpe alındı ve üzerine aynı miktarda % 100 etanol eklendi. DNA 'nın üst kısımda toplanması için oda ısısında yaklaşık 20 dakika bekledi. Üst kısımda toplanan DNA'lar alınarak % 70 alkolde yıkandı ve 56 °C 'de alkol uçurulduktan sonra DNA'lar, 300 µL TE içeren ependorf tüplere alınarak çözündürüldü DNA örnekleri -80 °C'de saklandı.

3.2.2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu = PCR (DNA'nın PCR ile Çoğaltılması)

Bu işlem için 18-20 nükleotid uzunluğunda hazırlanan ileri doğru ve geriye doğru iki ayrı primer sırası kullanılmaktadır. Birinci basamak kalıp DNA zincirlerinin 92-95°C arasında denatürasyonudur. Bundan sonraki aşama sentetik primer sıralarının açılmış

DNA ipliklerine bağlanması aşamasıdır. Ortama eklemiş olduğumuz Magnezyum iyonu 4 adet deoksिनुकлеотид trifosfat (dNTP) ve Taq polimeraz (Thermus Aquaticus bakterisinden elde edilen DNA polimeraz enzimi) enzimi varlığında amplifikasyon aşağıda şekildeki gibi gerçekleştirilir.

TNF- α ve UCP-4 genotiplemesi ticari olarak hazırlanan Primer Prob kullanılarak RT-PCR cihazında yapıldı.

TNF- α (rs1800629)

GAGGCAATAGGTTTTGAGGGGCATG(A/G)GGACGGGGTTCAGCCTCCAGGG
TCC

UCP-4 (rs10807344)

AACTACGCTATGTGGGCCTTAGTCAC(C/T)CTTAAAGGAAGATGGTTGCAAC
TAT

PCR aşamaları şu şekilde özetlenebilir:

Tablo 3.1.: Real Time Siklus İşlemleri

İnitial Denatürasyon	95 °C	2 Dakika	1X
Denatürasyon	95 °C	15 Saniye	40X
Annealing ve Elongasyon	60 °C	1 Dakika	40X

Tablo 3.2.: TNF- α ve UCP-4 RT-PCR Protokolü

	20 ul için	Final Conc.
Probe Master Mix	10 ul	1X
Primer Prob Mix	1. ul	300 nM
PCR Grade Su	7. ul	
DNA<500ng (Test başına)	2 ul	~ 100ng

MnSOD (Ala16Val) ve Nf-kB (-94 ins./del.) için PCR ve devamında restriksiyon kesim enzimi uzunluk polimorfizmi ile genotipleme yapıldı.

Nf-kB (-94 ins./del.) için uygulanan protokol 50 ng genomik DNA , 2,5 mM MgCl₂, 0.25 mM dNTP ve 0.5 mM geri ve ileri doğru primer çifti (ileri doğru primer 5' – TTTAATCTGTGAAGAGATGTGAATG-3' ve geriye doğru primer 5'-CTCTGGCTTCCTAGCAGGG-3') ile PCR yapıldı.

Tablo 3.3.: Nf-kB PCR Protokolü

95 C 5 dak.	İlk Denatürasyon	
95 C 30 sn.	Denatürasyon	} 35 Siklus
58 C 30 sn.	Primerlerin Bağlanması	
72 C 30 sn.	Uzama	
72 C 5 dak.	Son Uzama	

PCR ürünü 254 bp, % 1,5'lik agaroz jelde test edildikten sonra PflM I kesim enzimi ile inkübe edildi. 37C 'de 1 gece inkübe edildi. Kesim ürünleri %2'lik agaroz jelde yürütüldü. Kesim ürünleri homozigot İns/İns olanlar 206 bp, 48 bp ve 35 bp. Del/Del 254 bp ve 35 bp heterozigot İns/Del için 254 bp, 206 bp, 48 bp ve 35 bp olarak UV transilluminatörde görüntülendi.

MnSOD (Ala16Val) için uygulanan protokol 50 ng genomik DNA , 2,5 mM MgCl₂, 0.25 mM dNTP ve 0.5 mM geri ve ileri doğru primer çifti (ileri doğru primer 5' – CGGGCTGTGCTTTCTCGTC-3' ve geriye doğru primer 5'-TCAGCCTGGAACCTACCCTT -3') ile PCR yapıldı.

Tablo 3.4. : MnSOD PCR Protokolü

95 C 7 dak.	İlk Denatürasyon
95 C 45 sn.	Denatürasyon
58 C 45 sn.	Primerlerin Bağlanması
72 C 45 sn.	Uzama
72 C 5 dak.	Son Uzama

PCR ürünü 254 bp, % 1,5'lik agaroz jelde test edildikten sonra BSaW I kesim enzimi ile inkübe edildi. 60 C 'de 1 gece inkübe edildi. Kesim ürünleri %2'lik agaroz jelde yürütüldü. Kesim ürünleri homnozigot Ala/Ala 243 bp, heterozigot Ala/Val 196 bp, 47 bp ve homozigot Val/Val 196 bp ve 47 bp UV transilluminatörde görüntülendi.

3.3.İstatiksel Hesaplama

Araştırmamızda elde ettiğimiz sonuçların analizi için SPSS paket programı kullanıldı. UCP-4, MnSOD, TNF- α , Nf-kB gen polimorfizmleri ve allel dağılımlarını değerlendirilmesinde ki kare testi (χ^2) kullanılmıştır. İstatiksel anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Tablo 4.1 : UCP-4, TNF- α , MnSOD, Nf-kB Polimorfizmlerine Ait Genotip ve Allel Dağılımları

GENOTİP / ALLEL	PH GRUBU n (%)	KONTROL GRUBU n (%)	p DEĞERİ
UCP-4 rs10807344 C/T			
CC	50 (56,2)	46 (54,1)	p < 0,05
CT	36 (40,4)	25 (29,4)	
TT	3 (3,4)	14 (16,5)	
C	136 (76,4)	117 (68,8)	p > 0,05
T	42 (23,6)	53 (31,2)	
TNF-α -308 G/A rs1800062			
GG	69 (82,1)	62 (72,9)	p > 0,05
GA	15 (17,9)	23 (27,1)	
AA	-	-	
G	153 (91,1)	147 (86,5)	p > 0,05
A	15 (8,9)	23 (13,5)	
MnSOD Ala16Val			
AlaAla	14 (18,9)	13 (24,5)	p>0,05
AlaVal	45 (60,8)	24 (45,3)	
ValVal	15 (20,3)	16 (30,2)	
Ala	73 (49,3)	50 (47,2)	p>0,05
Val	75 (50,7)	56 (52,8)	
Nf-kB -94 İnsersiyon /Delesyon			
İns/İns	35 (41,2)	32 (49,2)	p>0,05 p>0,05
İns/Del	40 (47,1)	22 (33,8)	
Del/Del	10 (11,8)	11 (16,9)	
İns	110 (64,7)	86 (66,2)	
Del	60 (35,3)	44 (33,8)	

Tnf-alfanın UCP-4 ile ikili kombinasyonu İPH ve kontrol arasında anlamlı bulunmuştur. Çalıştığımız Nf-kB, Mn-SOD'da polimorfik bölgeler TNF-alfa ve UCP-4 ile kombinasyonları hasta ve kontrol grubumuz arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Tablo 4.2 : TNF- α -308 G/A(rs1800629) / UCP-4 C/T (rs10807344) kombinasyonunun dağılımı

TNF α -308 G/A/ UCP-4 C/T	İdiyopatik Parkinson Hasta n (%)	KONTROL n (%)
GG / CC	38 (45,2)	32 (37,6)
GG / CT	(-)	(-)
GG / TT	(-)	(-)
GA/ CC	37 (44,0)	33 (38,8)
GA / CT	(-)	(-)
GA / TT	(-)	(-)
AA / CC	3 (3,6)*	11 (12,9)
AA / CT	(-)	(-)
AA / TT	(-)	(-)

*Kontrol grubuna göre p<0,05 değerinde anlamlı.

TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında İPH’da TNF- α , Nf-kB, MnSOD, UCP-4 gen lokuslarında belirlenen polimorfik bölgelerin analizi ve hastalık üzerine ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Parkinson hastalığının oluşumuna katkı sağladığını düşündüğümüz gen polimorfizmlerine oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve inflamasyon mekanizmalarının katkısı olduğu bilinmektedir.

Belirlediğimiz gen bölgeleri ile ilgili yapılan diğer çalışmalar, araştırmamızın sonucunu destekler nitelikte olup, bazı gen bölgeleri ile ilgili elde ettiğimiz bulgular PH için bir ilk bilgi olma özelliğini taşımaktadır. Literatürde nöronal UCP-4 ile şizofreni hastalığı arasındaki ilişkiyi anlamak, mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun hastalıkla olan ilişkisini gösterebilmek için için yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında UCP-4 rs10807344 bölgesinin şizofreni hastalığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. (Yasuno ve ark. 2007). Eşleşme bozucu proteinlerin nöral koruyucu görevleri oksidatif stresin ve bozulan kalsiyum homeostazının düzenlenmesinde etkin rol oynamaktadır (Mouffak ve ark. 2016). Yapılan literatür taramasında UCP-4 rs10807344 lokusunun Parkinson hastalığını ile ilişkilendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda UCP-4 rs10807344 TT genotipine sahip olan hastaların Parkinson Hastalığından korunma yönünde anlamlı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamız bu ilişkiyi göstermesi yönünden ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

İnflamatuvar sitokin TNF- α hava kirliliği durumunda NO₂ artışı gerçekleştiğinde ve pestisitlerin varlığında -308 G/A rs18000629 poliformizminin PH için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Wahner ve ark. 2007). TNF- α -308 homozigot allel taşıyanlar yüksek risk taşımakla beraber, TNF- α -308 polimorfizminin değişken allelleri, genel olarak yaygın allel 1’den daha çok transkripsiyonel aktive edicidir (Wilson ve ark. 1991). Parkinson hastalarına sahip bireylerin substantia nigralarında TNF- α mikrogliya da bulunmasına rağmen yapılan bir çalışmada hiçbir allel ve genotip ilişkisi TNF -308 ve PH’da arasında bulunamamıştır (Ross ve ark. 2004). Bu çalışmaya bir eleştiri TNF- α -308 homozigot genotipin nadir bulunmasından kaynaklanan istatistiksel olarak zayıf olmasıdır (Wahner ve ark. 2007). Çalışmamızda -308 G/A genotipinin hastalarımız ve kontrol grubumuz arasında dağılımları birbirine benzer bulunmuş, aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızla aynı yönde

Wahner ve ark. yaptığı çalışma -308 G/A genotipiyle ilgili olarak İPH ile kontrol arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır.

Çalışmamızda TNF-alfa -308 AA ve UCP-4 CC genotip kombinasyonunun İPH'da koruyucu olarak kontrol grubu sonucuna göre anlamlı şekilde düşük olduğunu bulduk. Parkinson hastalığının ortaya çıkmasında oksidatif stres, inflamasyon, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu yanısıra eşleşme bozucu proteinlerde belli genotiplerin birarada olmasının önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

ROT oluşumuna bağlı nöral kayıpta oksidatif stresin etkisi ortaya çıkmaktadır. Antioksidan sistem yetersiz kaldığında ve ROT miktarı arttığında oksidatif stres meydana gelmektedir. Mangan içeren süperoksit dizmutaz MnSOD süperoksit radikalinin zararlı etkilerine karşı mitokondriyi korur, MnSOD aktivitesi azaldığında hücre içinde oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı savunma gerçekleşemez, süperoksit radikale bağlı nörodejenerasyon gerçekleşir (Akyol ve ark. 2004). Serbest radikale karşı savunma mekanizmalarında meydana gelen anormal tutumlar ve oksidatif stres ile ilişkili hastalıklarda -9Ala ile ilişkili bulunmuştur, bu hastalıklar Parkinson Hastalığı (Shimoda-Matsubayashi ve ark. 2003), diyabetik nöropati (Nomiya ve ark. 2013), ankilozan spondilit (Yen ve ark. 2003), sporadik motor nöron hastalığı (Van Landeghem 1999) olarak bulunmuştur. Japon şizofreni hastalarında Val allelin miktarında artış, Tardif Diskinezi (TD), hastalarında -9Ala alelin TD için oksidatif strese bağlı hasara karşı koruyucu bir görev üstlendiğini göster. -9 Val allel polimorfizmi şizofreni hastalarında eğer TD mevcutsa daha yüksek miktarda görülmektedir (Hori ve ark. 2000). Şizofreni hastalığında koruyucu faktör olarak, oksidatif stresin etkisi azaltan, hücrenin kendisini detoksifiye etme kabiliyetine yardımcı olan MnSOD faaliyetinin, -9 Ala allelinin düşük miktarda bulunduğu şizofreni hastalarında artmış olduğu gözlemlenmiştir (Akyol ve ark. 2004). Ala-9Val polimorfizminin Parkinson Hastalığı ile ilişkisinin bulunmadığı örnekler mevcuttur (Farin ve ark. 2001). MnSOD'un mitokondri içerisine taşınması, mitokondrinin membranında yer alan reseptörlerle ilişkilidir ve Ala-9 Val polimorfizmi MnSOD'un mitokondriye taşınmasındaki verimi etkileyebilmektedir (Lemire ve ark. 1989). Polimorfizm nedeniyle düşük miktarda antioksidan aktivite gözlenmektedir, MnSOD geninde Ala-9Val'in işlevsel polimorfizmi şizofreni hastalığı ile ve şizofreni

hastalığının tedavisinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkan TD ile ilişkilidir (Hori ve ark. 2000). Çalışmamızda İPH ile MnSOD Ala9Val arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Oksidatif strese bağlı hücre ölümlerinde Nf-kB'nin aktivasyonunu önemi bilinmektedir. PH olan bireylerin substantia nigralarında bulunan TNF- α inflamatuvar sitokini Nf-kB'nin aktif hale gelmesinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre dopaminerjik nöronlarda Nf-kB translokasyonu, kontrol grubuna göre daha fazla gözlenmiştir (Hunot ve ark. 1997). α -sinüklein geninin ve Nf-kB1 geninin nin ortak lokusu 4q kromozomu belirlenmiştir (Wintermeyer ve ark. 2002). Nf-kB. -94 İns./Del. bölgesi ile ilgili nörodejeneratif hastalıklarda çalışma bulunamamıştır. 2014 yılında Chen ve ark. şizofrenide yaptıkları dizileme çalışmasında Nf-kB aktive edici proteinin bir SNP rs1635 bölgesi çalışmışlardır ve sonucunda şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha anlamlı olarak daha yaygın ve sık olduğunu bulmuşlardır.

Çalışmamıza aldığımız hasta ve kontrol sayılarımız önemli sınırlayıcı etkenlerden olmakla birlikte; bu konuyla ilgili olarak ilk çalışma verileri olması açısından önem kazanmaktadır. En yakın zamanda vakalarımızın sayılarını arttırıp ilişkili olabilecek gen bölgelerini ve çalışılan genlere ait serum protein düzeylerini de çalışmayı ve aralarındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamaktayız.

KAYNAKLAR

- Aarsland D., Kurz M.W. (2010). "The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease". *J Neurol Sci* 289 (1-2) : 18-22.
- Acuna-Castroviejo D. ve ark. (2001). "Melatonin, mitochondria and cellular bioenergetics". *J Pineal Res.* **30** (2): 65-74.
- Akira S, Takeda K. (2004). Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* **4** (7): 499-511.
- Akundi, RS. , Huang, Z. ve ark. (2011) . 'Increased mitochondrial calcium sensitivity and abnormal expression of innate immunity genes precede dopaminergic defects in Pink1-deficient mice'. *PLoS ONE* **6**(1):16038.
- Akyol O, Yanik M, Tutkun H, Savas HA. Ve ark. (2004). 'The role of the arginine-nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder'. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **254** (1): 43-7.
- Alamri Y., MacAskill M. ve ark. (2015). "Parkinson's disease in the Gulf countries: an updated review". *Eur Neurol* **74** : 222-225
- Alan, L., K. Smolkova, E. ve ark. (2009). 'Absolute levels of transcripts for mitochondrial uncoupling proteins UCP2, UCP3, UCP4, and UCP5 show different patterns in rat and mice tissues'. *J. Bioenerg. Biomembr.* **41**:71-78.
- Ali K., Morris H.R.(2015). "Parkinson's disease: chameleons and mimics". *Pract Neurol* **15**:14-25.
- Alonso-Navarro H, Jimenez-Jimenez F. ve ark. (2014). "Genomic and pharmacogenomic biomarkers of Parkinson's Disease". *Curr Drug Metab.* **15** (2) :129-81..
- Anderson, J.P., Walker, D.E. ve ark. (2006). "Phosphorylation of Ser-129 is the dominant pathological modification of alpha-synuclein in familial and sporadic Lewy body disease." *J Biol Chem* 281, 29739-29752.

Andrews C.J. , Burke D., Lance J.W. (1972). “The response to muscle stretch and shortening in Parkinsonian rigidity”. Brain **95** (4) : 795-812.

Arai, H., Furuya, T., Yasuda, T. ve ark. (2004). ‘Neurotoxic effects of lipopolysaccharide on nigral dopaminergic neurons are mediated by microglial activation, interleukin-1beta, and expression of caspase-11 in mice’. J. Biol. Chem **279** : 51647–51653.

Arreola R. ve ark. (2016). “ Immunomodulatory effects mediated by dopamine”. J Immunol Res 2016: 3160486.

Asanuma, M., Miyazaki, I., and Ogawa, N. (2003). ‘Dopamine- or L-DOPA- induced neurotoxicity: the role of dopamine quinone formation and tyrosinase in a model of Parkinson’s disease’. Neurotox. Res. **5** : 165–176.

Ashe, K.M, Chiu, W.L. , Khalifa, A.M. ve ark. (2011). ‘Vesicular monoamine transporter-1 (VMAT-1) mRNA and immunoreactive proteins in mouse brain’. Neuroendocrinology Letters **32** (3): 253–258.

Austin, S.A., Floden, A.M. ve ark. (2006). “Alpha- synuclein expression modulates microglial activation phenotype”. J Neurosci **26**:10558-10563.

Austin, S.A., Rojanathammanee, L. (2011). “Lack of alpha-synuclein modulates microglial phenotype in vitro”. Neurochem Res **36**:994-1004.

Axelrod J. ve ark. (1971). “Noradrenaline: fate and control of its biosynthesis.” Science **173** (3997): 598-606.

Baiguera, C., Alghisi, M., Pinna, A. ve ark. (2012). ‘Late-onset parkinsonism in NFkappaB/c-Rel-deficient mice’. Brain **135** : 2750–2765.

Baldwin Jr., A.S. (2001). ‘Series introduction: the transcription factor NF-kappaB and human disease’. J. Clin. Invest **107** : 3–6.

Ballesteros, I., Cuartero, M.I., Pradillo, J.M. ve ark. (2014). 'Rosiglitazone- induced CD36 up-regulation resolves inflammation by PPARgamma and 5-LO- dependent pathways'. J. Leukoc. Biol. **95** : 587–598.

Banerjee A, Gerondakis S. (2007). 'Coordinating TLR-activated signaling pathways in cells of the immune system'. Immunol Cell Biol. **85**(6):420- 424.

Barcia, C., Sanchez Bahillo, A., Fernandez-Villalba, E. (2004). 'Evidence of active microglia in substantia nigra pars compacta of parkinsonian monkeys 1 year after MPTP exposure'. Glia **46**: 402–409.

Barger, G. ve Dale, H.H. (1910). 'Chemical structure and sympathomimetic action of amines.' The Journal of Physiology **41** (1-2):19–59.

Barkholt, P., Sanchez-Guajardo, V. ve ark. (2012). 'Long-term polarization of microglia upon alpha-synuclein overexpression in nonhuman primates'. Neuroscience **208**: 85–96.

Basu, S. ve Dasgupta, P.S. (2000). 'Dopamine, a neurotransmitter, influences the immune system'. Journal of Neuroimmunology **102** (2): 113–124.

Beaulieu, J.M., Espinoza, S., ve Gainetdinov, R.R. (2015). 'Dopamine receptors IUPHAR review 13'. British Journal of Pharmacology **172** (1):1–23.

Beckman K.B., Ames BN. (1998). 'The free radical theory of aging matures'. Physiol Rev. **78**:547– 581.

Bedford, C., Sears, C., Perez-Carrion, M., Piccoli, G., Condliffe, SB. (2016). LRRK2 regulates voltage gated Calcium Channel function'. Front Mol Neurosci **9**:35.

Beiske A.G., Loge J.H. ve ark. (2009). "Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics" Pain **141** (1-2) : 173-7.

Belluzzi, E., Bisaglia, M., Lazzarini, E. (2012). 'Human SOD2 modification by dopamine quinones affects enzymatic activity by promoting its aggregation: possible implications for Parkinson's disease'. PLoS ONE **7**: 38026.

Berman, S. B., and Hastings, T. G. (1999). 'Dopamine oxidation alters mitochondrial respiration and induces permeability transition in brain mitochondria: implications for Parkinson's disease'. J. Neurochem. **73**: 1127– 1137.

Bernardo, A., Levi, G., Minghetti, L. (2000). 'Role of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma) and its natural ligand 15-deoxy- Delta12, 14-prostaglandin J2 in the regulation of microglial functions'. Eur. J. Neurosci. **12** : 2215– 2223.

Betarbet, R., Sherer, T. B., MacKenzie, G. ve ark. (2000). 'Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease'. Nat. Neurosci. **3** : 1301–1306.

Bhagvat K., Blaschko H. ve ark. (1939). "Amine Oxidase". Biochem J **33** (8):1338-41.

Bian, M.J., Li, L.M. ve ark (2009). 'Elevated interleukin-1beta induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine aggravating dopaminergic neurodegeneration in old male mice'. Brain Res **1302**: 256–264.

Blandini F., Armentero M.T. (2012). "Animal models of Parkinson's disease" FEBS J. **279** (7): 1156-66.

Blesa J., Trigo-Damas I. ve ark. (2015). "Oxidative stress and Parkinson's disease." Front. Neuroanat. **9**: 91.

Blin, O., Desnuelle, C., Rascol, O. ve ark. (1994). 'Mitochondrial respiratory failure in skeletal muscle from patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy'. J. Neurol. Sci. **125** : 95–101.

Blum-Degen, D., Muller, T. ve ark. (1995). "Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients." Neurosci Lett **202**: 17-20.

Bodis Wollner I. (2009). "Retinopathy in Parkinson Disease". J Neural Transm **116** (11) 1493-501.

Bohic S, Murphy K, Paulus W. (2008). 'Intracellular chemical imaging of the developmental phases of human neuromelanin using synchrotron X-ray microspectroscopy'. Anal Chem. **80**:9557–9566.

Bohnen N.I., Gedela S. ve ark. (2008). "Selective hyposmia in Parkinson disease: association with hippocampal dopamine activity" Eur J Neurol **15** (7) 685-91.

Boka G, Anglade P, Wallach D, ve ark. (1994). 'Immunocyto- chemical analysis of tumor necrosis factor and its receptors in Parkinson's disease'. Neurosci Lett. **4** (172) :151-154.

Bolam, JP, Pissadaki, EK (2012). 'Living on the edge with too many mouths to feed: why dopamine neurons die'. Mov Disord **27** (12):1478–1483.

Bondia-Pons I., Ryan L ve ark. (2012). "Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity" J Physiol Biochem **68** (4): 701-11.

Bonizzi, G., Karin, M. (2004). 'The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity'. Trends Immunol **25** : 280–288.

Borghini, R., Marchese, R. (2000). "Full length alpha-synuclein is present in cerebrospinal fluid from Parkinson's disease and normal subjects". Neurosci Lett **287**:65-67.

Bosco D.A. ve ark. (2006). "Elevated levels of oxidized cholesterol metabolites in Lewy body disease brains accelerate alpha-synuclein fibrilization" Nat Chem Biol **2** (5):249-53.

Bose, A., Beal M.F. (2016). "Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease." Journal of Neurochemistry **139** : 216-331.

Bower, J.H., Maraganore, D.M. ve ark. (2006). 'Immunologic diseases, anti-inflammatory drugs, and Parkinson disease: a case- control study'. Neurology **67**: 494–496.

Braak H., Del Tredici K. ve ark. (2003). "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease" Neurobiol Aging **24** (2) 197-211.

Bradvica I. ve ark. (2014). “Visual dysfunction in patients with Parkinson’s disease and essential tremor.” Neurol Sci **36** (2) 257-62.

Brink W.J., Palic S. ve ark. (2017). “Access to the CNS: Biomarker Strategies for Dopaminergic Treatments” Pharm Res .

Brini, M., Cali, T., Ottolini, D., Carafoli, E. (2014). ‘Neuronal calcium signaling: function and dysfunction’. Cell Mol Life Sci **71** (15): 2787–2814.

Brockmann K., Apel A. ve ark. (2016). “Inflammatory profile in LRRK2-associated prodromal and clinical PD”. Journal of Neuroinflammation **13**:122.n

Cao, S., Standaert, D.G., Harms, A.S. (2012a). ‘The gamma chain subunit of Fc receptors is required for alpha-synuclein-induced pro-inflammatory signaling in microglia’. Journal of neuroinflammation **9** : 259.

Cardoso S., Santos X.R., Carvalho C. (2011). ‘Mitochondrial Uncoupling Proteins and Oxidative Stress: Implications for Diabetes and Neurodegeneration’. Free Rad. Antiox. **2**: 4-10.

Carlsson A. (1971). “ Basic concepts underlying recent developments in the field of Parkinson's disease”. Contemp Neurol Series **8**:1–31.

Carta, A.R. (2013). ‘PPAR-gamma: therapeutic prospects in Parkinson’s disease’. Curr. Drug Targets **14** : 743–751.

Castano, A., Herrera, A.J., Cano, J. ve ark. (1998). ‘Lipopolysaccharide intranigral injection induces inflammatory reaction and damage in nigrostriatal dopaminergic system’. J. Neurochem. **70** :1584–1592.

Caudle, W. M., Richardson, J. R. Ve ark. (2007). ‘Reduced vesicular storage of dopamine causes progressive nigrostriatal neurodegeneration’. J. Neurosci. **27**, 8138–8148.

Chandra, S., Gallardo, G. ve ark. (2005). “Alpha-synuclein cooperates with CSPalpha in preventing neurodegeneration.” Cell **123**: 383-396.

Chaudhuri K.R., Healy D.G. ve ark. (2006). "Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management." Lancet Neurol **5** (3) : 235-45.

Celardo I., Costa A.C., Lehmann S. ve ark. (2016). "Mitofusin-mediated ER stress triggers neurodegeneration in pink1/parkin models of Parkinson's disease." Cell Death Dis **7** (6): 2271.

Cheng g., Huang C. ve ark. (2012). "Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta analysis of longitudinal studies". Intern.Med.J. **42**: 484-491

Cherra, SJ 3rd., Steer, E., Gusdon, AM., Kiselyov, K., Chu, CT. (2013). 'Mutant LRRK2 elicits calcium imbalance and depletion of dendritic mitochondria in neurons.'. Am J Pathol **182** (2): 474–484.

Cherubini M., Martins R.W. (2017). "Convergent pathways in Parkinson's disease". Cell Tissu Res .

Chesselet, M.F., Richter, F., Zhu, C. ve ark. (2012). 'A progressive mouse model of Parkinson's disease: the Thy1-aSyn (Line 61) mice'. Neurotherapeutics **9** : 297–314.

Chinta SJ, Kumar MJ, Hsu M. ve ark. (2007). 'Inducible alterations of glutathione levels in adult dopaminergic midbrain neurons result in nigrostriatal degeneration'. J Neurosci. **27**:13997–14006.

Chu,A.C.,P.W.Ho ve ark. (2009). 'Mitochondrial UCP4 attenuates MPP+- and dopamine-induced oxidative stress, mitochondrial depolarization, and ATP deficiency in neurons and is interlinked with UCP2 expression'. Free Radic. Biol. Med. **46**:810–820.

Chung, C.Y., Koprach, J.B. ve ark. (2009). "Dynamic changes in presynaptic and axonal transport proteins combined with striatal neuroinflammation precede dopaminergic neuronal loss in a rat model of AAV alpha-synucleinopathy". J Neurosci **29**:3365-3373.

Cook, C., Stetler, C., and Petrucelli, L. (2012). 'Disruption of protein quality control in Parkinson's disease'. Cold Spring Harb. Perspect. Med. **2**.

Corti, O., Lesage, S., Brice, A. (2011). 'What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease'. Physiol Rev **91**(4):1161– 1218.

Creagan R., Tischfield J. (1973). "Chromosome assignments of genes in man using mouse-human somatic cell hybrids: mitochondrial superoxide dismutase (indophenol oxidase-B, tetrameric to chromosome 6)". Humangenetic **20**: 203-209.

Croisier E., Moran L.B. ve ark.(2005). "Microglial inflammation in the parkinsonian substantia nigra: relationship to alpha-synuclein deposition". J Neuroinflamm **2**:14.

Cuervo AM. (2008). 'Autophagy and aging: Keeping that old broom working'. Trends Genet. **24**:604–612.

Członkowska, A., Kohutnicka, M. ve ark. (1996). 'Microglial reaction in MPTP (1-methyl-4- phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) induced Parkinson's disease mice model'. Neurodegeneration **5** : 137–143.

Dalal, N.V., Pranski, E.L. ve ark. (2012). 'RNF11 modulates microglia activation through NF-kappaB signalling cascade'. Neurosci. Lett. **528** : 174–179.

Davis A.A., Racette B. (2016). "Parkinson disease and cognitive impairment: Five new things." Neurol Clin Pract **6** (5) : 452-458.

Dawson, T.M., Ko, H.S. ve ark. (2010). 'Genetic animal models of Parkinson's disease'. Neuron **66** : 646–661.

De Genst E., Guilliams T. Ve ark. (2010). "Structure and properties of a complex of α -synuclein and a single-domain camelid antibody" J.Mol.Biol **402**: 326-343.

de Lau L.M., Giesbergen P.C. ve ark. (2004). "Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study". Neurology **63** (7):1240-4.

de Lau L.M., Breteler M.M. (2006). "Epidemiology of Parkinson's Disease". Lancet Neurol **5** (6) : 525-35.

de Souza C.T. ve ark. (2005). "Consumption of a fat rich diet activates pro-inflammatory response and induces insulin resistance in hypothalamus" Endocrinology **146** (10): 4192-9.

Delwaide P.J. (2001). "Parkinsonian rigidity". Funct Neurol **16** (2):147-56.

Dexter DT, Siann J, Rose S. (1994). 'Indices of oxidative stress and mitochondrial function in individuals with incidental Lewy Body disease'. Ann Neurol. **35**:38-44.

Dias, V., Junn, E. Ve Mouradian, M.M. (2013). 'The role of oxidative stress in Parkinson's disease'. Journal of Parkinson's Disease **3** (4):461-491.

Doorn, K.J., Moors, T., Drukarch, B., van de Berg, W. (2014). 'Microglial phenotypes and toll-like receptor 2 in the substantia nigra and hippocampus of incidental Lewy body disease cases and Parkinson's disease patients'. Acta Neuropathol Commun **2**: 90.

Double KL, Gerlach M, Schünemann V. (2003). 'Iron-binding characteristics of neuromelanin of the human substantia nigra'. Biochem Pharmacol. **66**:489-494.

Dryanovski, D. I., Guzman, J. N. ve ark. (2013). 'Calcium entry and α -synuclein inclusions elevate dendritic mitochondrial oxidant stress in dopaminergic neurons'. J. Neurosci. **33**: 10154-10164.

Du, Y., Ma, Z., Lin, S., Dodel, R.C. ve ark. (2001). 'Minocycline prevents nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease'. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. **98** : 14669-14674.

Dumont M, Beal MF. (2011). "Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer's disease". Free Radic Biol Med **51**:1014-1026.

Duvoisin R.C. (1986). "Genetics of Parkinson's disease". Adv. Neurol. **45**: 307-311.

Echtay KS. (2007). 'Mitochondrial uncoupling proteins--what is their physiological role?'. Free Radic Biol Med. **43**(10):1351-71

Ehringer, H. ve Hornykiewicz, O. (1998). 'Distribution of nora- drenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system.' Parkinsonism and Related Disorders **4** (2): 53–57.

El-Agnaf, O.M., Salem, S.A. (2003). "Alpha-synuclein implicated in Parkinson's disease is present in extracellular biological fluids, including human plasma". FASEB **17**:1945-1947.

Elbaz A., Carcaillon S., Moisan F. (2016). "Epidemiology of Parkinson's Disease". Revue Neurologique **172** (1) : 14-26.

Elsworth J.D., Roth R.H. (1997). "Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease." Exp Neurol **144** (1): 4-9.

Emmanouilidou, E., Stefanis, L., Vekrellis, K. (2010). "Cell-produced alpha- synuclein oligomers are targeted to, and impair, the 26S proteasome." Neurobiol Aging **31**:953-968.

Erro R., Picillo M. ve ark. (2013). "Non-motor symptoms in early Parkinson's disease: a 2 year follow-up study on previously untreated patients." J Neurol Neurosurg Psychiatry **84** (1) : 14-7.

Erro R., Stamelou M. (2017). "The motor syndrome of Parkinson's disease". Int Rev Neurobiol **132** : 25-32.

Exner, N., Lutz, A. K. ve ark. (2012). "Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: molecular mecha- nisms and pathophysiological consequences". EMBO J. **31**:3038–3062 .

Fahn S. (2008). "How do you treat motor complications in Parkinson's disease: Medicine, surgery, or both?". Ann Neurol. **2**: 56-64.

Fahn S, Clarence-Smith KE, Chase TN (1998) Parkinson's disease: neurodegenerative mechanisms and neuroprotective intervention report of a workshop". Mov Disord **13**:759–767.

Farin F.M., Hitoş Y. ve ark. (2001). "Genetic polymorphisms of superoxide dismutase in Parkinson's disease". Mov Disord **16** (4): 705-7.

Fearnley J.M., Lees J.A. (1991). "Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity". Brain **114** (5) : 2283-2301.

Fedorow H, Tribl F, Halliday G. (2005). 'Neuromelanin in human dopamine neurons: Comparison with peripheral melanins and relevance to Parkinson's disease'. Prog Neurobiol **75**:109–124.

Fellner, L., Irschick, R., Schanda, K. ve ark. (2013). 'Toll-like receptor 4 is required for alpha-synuclein dependent activation of microglia and astroglia'. Glia **61**: 349-360.

Filosto M, Scarpelli M, Cotelli MS, ve ark. (2011). "The role of mitochondria in neurodegenerative diseases". J Neurol **258** :1763–1774.

Finsterer J. (2011). "Parkinson's syndrome and Parkinson's disease in mitochondrial disorders". Movement Disorders 26 (5).

Fischer R., Maier O. (2015). "Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF." Oxid Med Cell Longev 2015: 610813.

Flood, P.M., Qian, L., Peterson, L.J. ve ark. (2011). 'Transcriptional factor NF-kappaB as a target for therapy in Parkinson's disease'. Parkinsons Dis. **2011** : 216298.

Flynn J.M., Melov S. (2013). "SOD2 in Mitochondrial Dysfunction and Neurodegeneration". Free Radic Biol Med. 62 .

Fowler JS, Volkow N, Wang GJ ve ark. (1997). 'Age-related increases in brain monoamine oxidase B in living healthy human subjects'. Neurobiol Aging. **18**:431–435.

Frey K.A. (2017). "Molecular Imaging of Extrapyrarnidal Movement Disorders". Semin Nucl Med 10 : 1053.

Fridovich I. (1995). "Superoxide radical and superoxide dismutases." Annu .Rev. Biochem **64** : 97-112.

Gao H.M., Kotzbauer P.T. ve ark. (2008). "Neuroinflammation and oxidation/nitration of α -synuclein linked to dopaminergic neurodegeneration". Journal of Neuroscience. **28** (30) : 7687–7698.

Gerhard, A., Pavese, N. (2006). "In vivo imaging of microglial activation with [11C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease". Neurobiol Dis **21**:404-412.

Ghosh, A., Roy, A., Liu, X., Kordower, J.H. ve ark. (2007). 'Selective inhibition of NF-kappaB activation prevents dopaminergic neuronal loss in a mouse model of Parkinson's disease'. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. **104** : 18754–18759.

Gibb WR, Lees A. (1991). 'Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease'. J Neurol Neurosurg Psychiatry. **54**:388–396.

Gillardon F, Schmid R, Draheim H. (2012). "Parkinson's disease-linked leucine- rich repeat kinase 2(R1441G) mutation increases proinflammatory cytokine release from activated primary microglial cells and resultant neurotoxicity" Neuroscience. **208**:41-48.

Giuffrida, A., Parsons, L.H., Kerr, T.M. ve ark. (1999). 'Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum'. Nat. Neurosci. **2** : 358–363.

Gluck, M. R., and Zeevalk, G. D. (2004). 'Inhibition of brain mitochondrial respiration by dopamine and its metabolites: implications for Parkinson's disease and catecholamine-associated diseases'. J. Neurochem. **91**: 788–795.

Goedert, M., Spillantini, M. G. ve ark. (2013). '100 years of Lewy pathology'. Nat. Rev. Neurol. **9** : 13–24.

Golpich M., Elham A. ve ark. (2016). "Mitochondrial Dysfunction and Biogenesis in Neurodegenerative diseases: Pathogenesis and Treatment." CNS Neuroscience & Therapeutics 1-18.

Gomez-Galvez, Y., Palomo-Garo, C. ve ark. (2015). Potential of the cannabinoid CB receptor as a pharmacological target against inflammation in Parkinson's disease. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.

Goswami P., Joshi N. ve ark. (2017). “Neurodegenerative signaling factors and mechanism in Parkinson’s Pathology”. Toxicology In Vitro. 10 : 1016.

Grace A.A., Bunney B.S. (1983). “Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons: Identification and characterization.” Neuroscience **10**(2):301–315.

Grinberg-Bleyer, Y., Dainichi, T., Oh, H. ve ark. (2015). ‘Cutting edge: nF-kappaB p65 and c-Rel control epidermal development and immune homeostasis in the skin’. J. Immunol. **194** : 2472–2476.

Gründemann J, Schlaudraff F, Liss B (2011). ‘UV-laser microdissection and mRNA expression analysis of individual neurons from postmortem Parkinson’s disease brains’. Methods Mol Biol. **755**:363–374.

Guzman, JN., Sanchez-Padilla, J., Wokosin, D. ve ark. (2010). ‘Oxidant stress evoked by pace making in dopaminergic neurons is attenuated by DJ-1’. Nature **468** (7324): 696–700.

Haelterman N.A., Yoon W.H. ve ark.(2014). “A mitocentric view of Parkinson’s disease”. Annu Rev Neurosci **37**:137–159.

Hall, C. N., Klein-Flügge, M. C. ve ark. (2012). ‘Oxidative phosphorylation, not glycolysis, powers presynaptic and postsynaptic mechanisms underlying brain information processing’. J. Neurosci. **32**: 8940– 8951.

Hallett M. (2011). “Bradykinesia: why do Parkinson’s patients have it and what trouble does it cause?”. Mov Disord. **26** (9) 1579-81.

Halliday G.M., Blumbergs P.C. ve ark. (1990). “Neuropathology of immunohistochemically identified brainstem neurons in Parkinson’s disease” Ann Neurol **27** (4) : 373-85.

Hansford, R. G. ve ark. (1997). ‘Dependence of H₂O₂ formation by rat heart mitochondria on substrate availability and donor age’. J. Bioenerg. Biomembr. **29**:89–95.

Harms, A.S., Barnum, C.J., Ruhn, K.A. ve ark. (2011). ‘Delayed dominant-negative TNF gene therapy halts progressive loss of nigral dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson’s disease’. Mol. Ther. **19** : 46–52.

Hayden, M.S., Ghosh, S. (2004). ‘Signaling to NF-kappaB’. Genes Dev **18**: 2195-2224.

Hazar N., Seddigh L., Rampisheh M. ve ark. (2016). “Population attributable fraction of modifiable risk factors for Alzheimer disease: a systematic review of systematic reviews”. Iran.J.Neurol. **15**: 164-172

Healy, D.G., Wood, N.W., Schapira, A.H. (2008). ‘Test for LRRK2 mutations in patients with Parkinson’s disease’. Pract. Neurol **8** : 381–385.

Heid, C.A. , Stevens J ve ark. (1996). ‘Real time quantitative PCR’ Genome Res **6** (10): 986-94.

Hely M.A., Morris J.G. ve ark. (2005). “Sydney Multicenter Study of Parkinson’s disease: non L-dopa responsive problems dominate at 15 years”. Mov Disord **20** (2): 190-9.

Henchcliffe C., Beal MF. (2008) . “Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis Nature clinical practice”. Neurology **4**:600–609.

Hirsch E.C. (2000). “Glial cells and Parkinson’s disease”. J Neurol **247** : II58–II62

Hirsch E.C., Hunot S. (2009). “Neuroinflammation in Parkinson’s disease: a target for neuroprotection?”. Lancet Neurol **8** : 382–397.

Ho,J.W.,P.W.Ho,W.Y. ve ark. (2010). ‘Transcriptional regulation of UCP4 by NF-kappaB and its role in mediating protection against MPP+ toxicity’. Free Radic. Biol. Med. **49**:192–204.

Ho, P.W.L., (2012). Uncoupling Protein-4 (UCP-4) Increases ATP supply by Interacting with Mitochondrial Complex II in Neuroblastoma Cells’. Plos One. **7** (2): e-32810.

- Hoffmann A, Baltimore D (2006). "Circuitry of nuclear factor κ B signaling." Immunol Rev **210**:171–186.
- Holland P.M., Abramson R.D. ve ark. (1991). "Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing 5'----3' exonuclease activity by *Thermus aquaticus* DNA polymerase" Proc Natl Acad Sci **88** (16): 7276-80.
- Hori H., Ohmori O. ve ark. (2000). "Manganese superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia: relation to tardive dyskinesia." Neuropsychopharmacology **23** (2): 170-7.
- Hornykiewicz, O (2002). 'Dopamine miracle: from brain homogenate to dopamine replacement'. Movement Disorders **17** (3) :501–508.
- Horwich A.L., Kalousek F. ve ark. (1986). "Targeting of pre-ornithine transcarbamylase to mitochondria: definition of critical regions and residues in the leader peptide." Cell **44**: 451-459.
- Hughes J.A., Daniel S.E. ve ark. (1992). "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases". Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry **55**: 181-184.
- Hunot, S., Brugg, B., Ricard, D. ve ark. (1997). "Nuclear translocation of NF-kappaB is increased in dopaminergic neurons of patients with parkinson disease". Proc. Natl. Acad. Sci. **94**:7531–7536.
- Hurley M.J., Dexter D.T. (2012). "Voltage-gated calcium channels and Parkinson's disease." Pharmacol Ther **133**(3):324–333.
- Husemann, J., Loike, J.D., Anankov, R ve ark. (2002). 'Scavenger receptors in neurobiology and neuropathology: their role on microglia and other cells of the nervous system'. Glia **40** :195-205.
- Hwang O. (2013). "Role of oxidative stress in Parkinson's disease" Exp Neurobiol **22** (1) :11-7.

Inazu M, Takeda H, Ikoshi H. (1999). 'Regulation of dopamine uptake by basic fibroblast growth factor and epidermal growth factor in cultured rat astrocytes. Neurosci Res. **34**:235–244.

Iwai, A., Masliah, E., Yoshimoto, M. ve ark. (1995). 'The precursor protein of non A beta component of Alzheimer's disease amyloid is a presynaptic protein of the central nervous system'. Neuron **14** :467-475.

Irwin D.J. ve ark. (2012). "Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia". Ann Neurol **72** (4) 587-98.

Jakubowski J.L., Labrie V. (2017). "Epigenetic Biomarkers for Parkinson's Disease:From Diagnostics to Therapeutics". J Parkinsons Dis. **7** (1) : 1-12.

Jana, S., Maiti, A. K., Bagh, M. B. ve ark. (2007). 'Dopamine but not 3,4-dihydroxy phenylacetic acid (DOPAC) inhibits brain respiratory chain activity by autoxidation and mitochondria catalyzed oxidation to quinone products: implications in Parkinson's disease'. Brain Res. **1139**: 195–200.

Jankovic J., Schwartz K.S., Ondo W. (1999). "Re-emergent tremor of Parkinson's disease". J Neurol Neurosurg Psychiatry **67** (5) 646-50.

Jellinger KA, Kienzl E, Rumpelmaier G. ve ark. (1993). 'Iron and ferritin in substantia nigra in Parkinson's disease'. Adv neurol. **60**:267–272.

Jenner P, Langston JW (2011). 'Explaining adagio: A critical review of the biological basis for the clinical effects of rasagiline'. Mov Disord. **26** :2316–2323.

Jiang H., Wang J. ve ark. (2017). "Brain Iron Metabolism Dysfunction in Parkinson's Disease". Mol Neurobiol **54** (4):3078-3101.

Jimenez-Dalmaroni, M.J. ve ark. (2015). "The critical role of toll-like receptors - From microbial recognition to autoimmunity: A comprehensive review." Autoimmun Rev **15**: 1-8.

Joers V., Tansey M.G. ve ark. (2015). "Microglial phenotypes in Parkinson's disease and animal models of the disease". Progress in Neurobiology **155**: 57-75.

Jomova K, Vondrakova D. ve ark. (2010). ‘Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders’. Mol Cell Biochem. **345**: 91–104.

Jones DP, Go YM. (2010). ‘Redox compartmentalization and cellular stress’. Diabetes Obes Metab. **12**: 116–125.

Kalia L.V., Lang A.E. (2015). “Parkinson’s disease”. Lancet **386** (9996) : 896-912.

Kim, S., Cho, S.H., Kim, K.Y. ve ark. (2009). ‘Alpha-synuclein induces migration of BV-2 microglial cells by up-regulation of CD44 and MT1- MMP’. J Neurochem **109**:1483-1496.

Kim, B., Yang, M.S., Choi, D. ve ark. (2012). ‘Impaired inflammatory responses in murine Lrrk2-knockdown brain microglia’. PLoS One **7** : 34693.

Kim-Han JS, Dugan LL. (2005). ‘Mitochondrial uncoupling proteins in the central nervous system’. Antioxid Redox Signal. **7** (9-10):1173-81.

Kirkinezos IG ve Moraes CT (2001). “Reactive oxygen species and mitochondrial diseases”. Semin Cell Dev Biol **12** : 449–457.

Klegeris, A., Pelech, S., Giasson, B.I. ve ark.(2008). ‘Alpha-synuclein activates stress signaling protein kinases in THP-1 cells and microglia’. Neurobiol Aging **29** : 739- 752.

Klingenberg M,Appel M. (1989). ‘The uncoupling protein dimer can form a disulfide cross-link between the mobile C-terminal SH groups’. Eur J Biochem **180**(1):123-31.

Klocgether T. (2004). “Parkinson’s disease: clinical aspects”. Cell Tissue Res. **318** (1):115-20.

Kraytsberg Y, Kudryavtseva E. (2006). ‘DNA deletions are abundant and cause functional impairment in aged human substantia nigra neurons’. Nat Genet. **38**:518–520.

Krige, D., Carroll, M. T., Cooper, J. M. ve ark. (1992). ‘Platelet mitochondrial function in Parkinson’s disease. The Royal Kings and Queens Parkinson Disease Research Group’. Ann. Neurol. **32** : 782–788.

Krüger R., Hardt C., Tschentscher F. ve ark (2000). ‘Genetic analysis of immunomodulating factors in sporadic Parkinson’s disease’. J Neural Transm. **107**:553-562.

Kuhn, D. M., Arthur, R. E. ve ark. (1999). ‘Tyrosine hydroxylase is inactivated by catechol-quinones and converted to a redox- cycling quinoprotein: possible relevance to Parkinson’s disease’. J. Neurochem. **73**: 1309–1317.

Kulisevsky J., Luquin M.R. ve ark. (2013). “Advanced Parkinson’s disease: clinical characteristics and treatment”. Neurologia 28 (8) : 503-21.

Kumar MJ, Andersen JK. (2004). ‘Perspectives on MAO-B in aging and neurological disease - where do we go from here?’. Mol Neurobiol. **30**: 77–89.

Kumar P., Misra S. ve ark. (2016). “Association between Tumor Necrosis Factor- α (-238 G/A and -308 G/A) Gene Polymorphisms and Risk of Ischmeic Stroke: A meta Analysis”. Pulse (Basel) **3** (3-4): 217–228.

Kurkowska-Jastrzebska, I., Wronska, A. ve ark. (1999). ‘The inflammatory reaction following 1-methyl-4- phenyl-1,2,3, 6-tetrahydropyridine intoxication in mouse’. Exp. Neurol. **156** : 50– 61.

Labzin L.I., Heneka M.T. (2017). “Innate Immunity and Neurodegeneration” Annual Review of Medicine **11**:59.

Lang A.E., Lozano A.M. (1998). “Parkinson’s disease. First of two parts.” N Engl J Med **339** (15) : 1044-53.

Langston, J.W., Forno, L.S. (1999). “Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure.” Ann. Neurol. **46**: 598–605.

Lawson, L. J., Perry, V. H. ve ark. (1990). “Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain.” Neuroscience **39**:151–170.

Lee, C. S., Song, E. H. (2003). 'Combined effect of dopamine and MPP⁺ on membrane permeability in mitochondria and cell viability in PC12 cells'. Neurochem. Int. **43**: 147–154.

Lee, P.C., Nielsen R.O. (2016). 'Gene-environment interactions linking air pollution and inflammation in Parkinson's disease'. Environmental Research. **151**: 713-720.

Lee, J.K., Chung, J., McAlpine, F.E. ve ark. (2011). 'Regulator of G-protein signaling-10 negatively regulates NF-kappaB in microglia and neuroprotects dopaminergic neurons in hemiparkinsonian rats'. J. Neurosci. **31** : 11879–11888.

Lee, J.K., Chung, J., Kannarkat, G.T. (2013). 'Critical role of regulator G- protein signaling 10 (RGS10) in modulating macrophage M1/M2 activation'. PLoS One **8**: 81785.

Lees A.J., Hardy J., Resevz T. (2009). "Parkinson's Disease". Lancet

Lehosit J.B., Cloud L.J. (2015). "Early Parkinsonism: Distinguishing Idiopathic Parkinson's Disease from Other Syndromes". JcomJournal **22** (6) : 257-265.

Lemire B.D. ve ark. (1989). "The mitochondrial targeting function of randomly generated peptide sequences correlates with predicted helical amphiphilicity" J Biol Chem **264** (34): 20206-15.

Lentsch A.B, Shanley T.P. (1997). "In vivo suppression of NF-κB and preservation of IκBα by interleukin-10 and interleukin-13". J Clin Invest **100**:2443-2448.

Lesage S, Brice A (2009). "Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors". Hum Mol Genet **18**:R48–R59.

Lewis S.J. (2012). "Anterior cingulate integrity: executive and neuropsychiatric features in Parkinson's disease". Mov Disord **27** :10.

Loddo G., Calandra-Buonaura G. ve ark. (2017). "The treatment of sleep disorders in Parkinson's disease: from research to clinical practice." Front Neurol **8**:42.

Lohr K. ve ark. (2003). “p21/CDKN1A mediates negative regulation of transcription by p53” J Biol Chem **278** (35): 32507.

Lozza C., Marie R.M., Baron J.C. (2002). “The metabolic substrates of bradykinesia and tremor in uncomplicated Parkinson’s disease”. Neuroimage. **17**(2):688-99.

Ludin S.M., Ludin H.M. (1989). “Is Parkinson’s Disease of Early Onset A Separate Disease Entity?”. J Neurol. **236**: 203-207.

Mallajosyula JK, Kaur D, Chinta SJ. (2008). ‘MAO-B elevation in mouse brain astrocytes results in Parkinson’s pathology’. PLoS One **3**:1616.

Manzano, Ö, Cervenka, S, Karabanov, A, Farde, L, Ullén, F (2010). ‘Thinking outside a less intact box: thalamic dopamine D2 receptor densities are negatively related to psychometric creativity in healthy individuals’. PLoS One **5** (5):1–6.

Mao, W., Yu, X.X. ve ark. (1999) . ‘UCP4, a novel brain-specific mitochondrial protein that reduces membrane potential in mammalian cells’. FEBS Lett. **443**:326–330.

Marinova-Mutafchieva, L., Sadeghian, M. ve ark. (2009). ‘Relationship between microglial activation and dopaminergic neuronal loss in the substantia nigra: a time course study in a 6- hydroxydopamine model of Parkinson’s disease’. J. Neurochem. **110** : 966–975.

Marongiu, R., Spencer, B., Crews, L., Adame, A. ve ark. (2009). ‘ Mutant Pink1 induces mitochondrial dysfunction in a neuronal cell model of Parkinson’s disease by disturbing calcium flux’. J Neurochem **108** (6): 1561–1574.

Martin, L. J., Pan, Y., Price, A. C. ve ark. (2006). ‘Parkinson’s disease alpha-synuclein transgenic mice develop neuronal mitochondrial degeneration and cell death’. J. Neurosci. **26** : 41–50.

Marttila R.J., Rinne U.K. (1977). “Disability and progression in Parkinson’s disease”. Acta Neurol Scand. **56** (2) : 159-69.

Masoud, S. T., Vecchio, L. M., Bergeron, Y. (2015). 'Increased expression of the dopamine transporter leads to loss of dopamine neurons, oxidative stress and l-DOPA reversible motor deficits'. Neurobiol. Dis. **74**: 66–75.

Mattson, M.P., Goodman, Y. ve ark. (1997). 'Activation of NF- kappaB protects hippocampal neurons against oxidative stress-induced apoptosis: evidence for induction of manganese superoxide dismutase and suppression of peroxynitrite production and protein tyrosine nitration'. J. Neurosci. Res. **49** : 681–697.

May, M.J., D'Acquisto, F. ve ark. (2000). 'Selective inhibition of NF-kappaB activation by a peptide that blocks the interaction of NEMO with the IkappaB kinase complex'. Science **289**: 1550–1554.

Messer G, Spengler U, Jung M.C. (1991). "Polymorphic structure of the tumor necrosis factor (TNF) locus: an NcoI polymorphism in the first intron of the human TNF- α gene correlates with a variant amino acid in position 26 and a reduced level of TNF- α production". J Exp Med **173**: 209–219.

Mitchell, P. (1961). 'Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemiosmotic type of mechanism'. Nature **191**:144–148

Mizuno, Y., Ohta, S., Tanaka, M. ve ark. (1989). 'Deficiencies in complex I subunits of the respiratory chain in Parkinson's disease'. Biochem. Biophys. Res. Commun. **163**, 1450–1455.

Mizuno, Y., Sone, N., and Saitoh, T. (1987). 'Effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and 1-methyl-4-phenylpyridinium ion on activities of the enzymes in the electron transport system in mouse brain'. J. Neurochem. **48**: 1787–1793.

Mogi M, Harada M ve ark. (1994). "Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients". Neurosci Lett **165**:208–210.

Moore D.J., West A.B. ve ark. (2005). "Molecular pathophysiology of Parkinson's disease" Annu Rev Neurosci **28**:57-87.

- Morato L., Bertini E. (2014). "Mitochondrial dysfunction in central nervous system white matter disorders". Glia **62** (11): 1878-1894.
- Morgan, M.J. ve Liu. Z (2010). "Crosstalk of reactive oxygen species and NF-kB signaling." Cell Research **21** : 103-15.
- Mortiboys H. ve ark. (2010). "Mitochondrial impairment in patients with Parkinson disease with the G2019S mutation in LRRK2." Neurology **75** (22): 2017-20.
- Morris T., Robertson B. ve ark. (1996). "Rapid reverse trascription-PCR detection of hepatitis C virüs RNA in serum by using the TaqMan fluorogenic detection system" J Clin Microbiol **34** (12): 2933-6.
- Mosley L.R., Benner E.J., Kadiu I ve ark. (2006). "Neuroinflammation, oxidative stres and the pathogenesis of Parkinson's disease". Clinical Neuroscence Research **6** (5) : 261– 281
- Mouffak F., Kebir O. ve ark. (2011). "Association of an UCP4 (SLC25A27) haplotype with ultra-resistant schizophrenia." **12** (2) : 185-193.
- Muller FL, Liu Y, Van Remmen H. (2004). "Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane". J Biol Chem. 279 : 49064–49073.
- Munoz P, Huenchuguala S, Paris I, Segura-Aguilar J. (2012). 'Dopamine oxidation and autophagy'. Parkinsons Di. :920953.
- Murphy M.P. (2009). "Mitochondria: a neglected drug target" Curr Open Invested Drugs. **10** (10) : 1022-4.
- Mytilineou, C., Werner, P. Ve ark. (1994). 'Impaired oxidative decarboxylation of pyruvate in fibroblasts from patients with Parkinson's disease'. J. Neural Transm. Park. Dis. Dement. **8** : 223–228.
- Nagatsu T, Sawada M. (2006). 'Molecular mechanism of the relation of monoamine oxidaes inhibitors to Parkinson's disease: Possible implications of glial cells'. J Neural Transm. **71**: 53–65.

Nelson, D.E., Ihekweba, A.E., Elliott, M., Johnson, J.R. ve ark. (2004). ‘Oscillations in NF-kappaB signaling control the dynamics of gene expression’. Science **306**: 704-708.

Neumann J., Bras J. ve ark. (2009). “Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson’s disease”. Brain **132** : 1783- 94.

Nicholls D.G. (2008). “Oxidative Stress And Energy Crises In Neuronal Dysfunction.” Annals of the New York Academy Of Sciences **1147** : 53-60.

Nomiyama T. ve ark. (2003). “The polymorphism of manganese superoxide dismutase is associated with diabetic neuropathy in Japanese type 2 diabetic patients”. Journal of Human Genetics **48** (3):138-41.

Noyce A., Bandopadhyay R. (2017). “Parkinson’s Disease: Basic Pathomechanisms and a Clinical Overview” Adv Neurobiol **15**:55-92.

Noyce J.A., Lees A. (2017). “Observations on a 2-Step Approach to Screening for Parkinson Disease”. JAMA Neurol **74** (12):1506.

Nunez MT, Urrutia P, Mena N. (2012). ‘Iron toxicity in neurodegeneration’. Biometals. **25**:761–776.

Odegaard,J.I., Ricardo-Gonzalez, R.R.v ark. (2007). ‘Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance’. Nature **447** : 1116–1120.

Ohtsuka, C., Sasaki, M., Konno, K., ve ark.(2013). ‘Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson’s disease using neuromelanin-sensitive MR imaging’. Neurosci. Lett. **541** : 93–98.

Okamoto T., Ono T ve ark. (1998). “Assignment of the IkappaB-beta gene NFKBIB to human chromosome band 19q13.1 by in situ hybridization.” Cytogenet. Cell Genet. **82**: 105-106.

Olanow C.W., Tatton W.G. (1999). “Etiology and oathogenesis of Parkinson’s disease” Annu Rev Neurosci **22**:123-44.

Ouchi Y, Yoshikawa E. ve ark. (2005). "Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease." Ann Neurol, **57**(2):168- 175.

Paisan-Ruiz, C., Jain, S., Evans, E.W. (2004). 'Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease'. Neuron **44** : 595–600.

Paolicelli R.C., Bolasco G. ve ark. (2011). "Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development." Science **333**(6048):1456–58.

Park J.Y., Paik S.R. (2008). "Microglial phagocytosis is enhanced by monomeric alpha-synuclein, not aggregated alpha-synuclein: implications for Parkinson's disease." Glia **15** (56): 1215-23.

Parker W.D., Parks J.K. ve ark. (2008). "Complex I deficiency in Parkinson's disease frontal cortex." Brain Res. **16**:215–218.

Parkhurst C.N., Yang G. ve ark. (2013). "Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor". Cell **155**(7):1596–609 .

Parkinson J. (1817). "An Essay On The Shaking Palsy". Sherwood, Neely and Jones.

Perier C., Vila M. (2012). "Mitochondrial biology and Parkinson's disease". Cold Spring Harb Perspect Med. **2**: 2.

Peterson L.J., Flood P.M. (2012). "Oxidative stress and microglial cells in Parkinson's Disease". Mediators of Inflammation.

Pisanu, A., Lecca, D., Mulas, G. Ve ark. (2014). 'Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokines in microglia after PPAR-gamma agonist neuroprotective treatment in the MPTPp mouse model of progressive Parkinson's disease'. Neurobiol. Dis. **71** : 280–291.

Playfer J.R. (1997). "Parkinson's Disease". Postgrad Med **73** (859) : 257-64.

Postuma R.B., Berg D. ve ark. (2015). "MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease". Mov Disord **30** (12): 1591-601.

Prajapati, P., Sripada, L. ve ark. (2015). "TNF-alpha regulates miRNA targeting mitochondrial complex-I and induces cell death in dopaminergic cells." Biochim Biophys Acta **1852**: 451- 461.

Pranski, E.L., Dalal, N.V., Sanford, C.V. ve ark. (2013). 'RING finger protein 11 (RNF11) modulates susceptibility to 6-OHDA-induced nigral degeneration and behavioral deficits through NF-kappaB signaling in dopaminergic cells'. Neurobiol. Dis. **54**: 264–279.

Procaccini C., Santaopalo D. ve ark. (2016). "Role of metabolism in neurodegenerative disorders". Metabolism **65**: 1376-1390

Pukass, K., and Richter-Landsberg, C. (2014). 'Oxidative stress promotes uptake, accumulation, and oligomerization of extracellular α -synuclein in oligodendrocytes'. J. Mol. Neurosci. **52** : 339–352.

Puschmann, A. (2013). 'Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: clinical phenotypes and frequencies of known mutations'. Parkinsonism Relat. Disord. **19**: 407–415.

Qidwai, T, Khan. F. (2011). "Tumor Necrosis Factor Gene Polymorphism and Disease Prevalence." Scandinavian Journal of Immunology **74**: 522-47.

Rabinovic, A. D., Lewis, D. A. (2000). 'Role of oxidative changes in the degeneration of dopamine terminals after injection of neurotoxic levels of dopamine'. Neuroscience **101**: 67–76.

Ramsden, D., P. Ho ve ark. (2012). "Human neuronal uncoupling proteins 4 and 5(UCP4 and UCP5): structural properties, regulation, and physiological role in protection against oxidative stress and mitochondrial dysfunction." Brain and Behavior **2** (4): 468-78.

Reeve AK, Krishnan KJ. (2008). 'Age related mitochondrial degenerative disorders in humans'. Biotechnol J. **3**:750–756.

Reiner, A., Heldt, S.A., Presley, C.S. ve ark. (2015). 'Motor, visual and emotional deficits in mice after closed-head mild traumatic brain injury are alleviated by the novel CB2 inverse agonist SMM-189'. Int. J. Mol. Sci. **16** : 758–787.

Reynolds, A.D., Glanzer, J.G., Kadiu, I. ve ark. (2008a). 'Nitrated alpha-synuclein-activated microglial profiling for Parkinson's disease'. J Neurochem **104** :1504-1525.

Reynolds, A.D., Kadiu, I., Garg, S.K., Glanzer, J.G. ve ark. (2008b). 'Nitrated alpha-synuclein and microglial neuroregulatory activities'. J Neuroimmune Pharmacol **3**: 59-74.

Reynolds, A.D., Stone, D.K., Mosley, R.L., Gendelman, H.E. (2009). 'Nitrated {alpha}-synuclein-induced alterations in microglial immunity are regulated by CD4+ T cell subsets'. J Immunol **182** :4137-4149.

Rocha N.P., Teixeira A.L. ve ark. (2014). "Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptors are associated with cognitive performance in Parkinson's disease." Mov Disord **29** (4) : 527-31.

Rodriguez, M., Alvarez-Erviti, L., Blesa, F.J. (2007). 'Bone-marrow-derived cell differentiation into microglia: a study in a progressive mouse model of Parkinson's disease'. Neurobiol. Dis. **28**: 316–325.

Roe, D.L. (1999). 'The discovery of dopamine's physiological importance.' Brain Research Bulletin **50** (5-6): 375–376.

Roodveldt, C., Labrador-Garrido, A., Gonzalez-Rey ve ark. (2010). 'Glial innate immunity generated by non- aggregated alpha-synuclein in mouse: differences between wild-type and Parkinson's disease-linked mutants'. PLoS one **5** : 13481.

Ross O.A., O'Neill C. ve ark. (2004). "Functional promoter region polymorphism of the proinflammatory chemokine IL-8 gene associates with Parkinson's disease in the Irish". Hum Immunol. **65** : 340-346.

Rothwell NJ, Luheshi GN. (2000). 'Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target'. Trends Neurosci. **23**: 618-625.

- Saffari Y, Sadrzadeh SMH. (2004). 'Iron and brain disorders'. Pathology Patterns Reviews. **121**:65– 70.
- Saito Y., Kawashima A. ve ark. (2003). "Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain" J Neuropathol Exp Neurol 62 (6) : 644-54.
- Sanchez V., Tentillier N. (2015). "The Relation Between α -synuclein And Microglia In Parkinson's Disease: Recent Developments". Neuroscience **302** : 47-58.
- Sanchez-Guajardo, V. ve ark. (2010). "Microglia acquire distinct activation profiles depending on the degree of alpha-synuclein neuropathology in a rAAV based model of Parkinson's disease". PloS one **5**:8784.
- Saura J, Andrès N, Andrade C. ve ark. (1997). 'Biphasic and region-specific MAO-B response to aging in normal human brain'. Neurobiol Aging. **18**: 497–507.
- Schapira, A. H. V. (2008). 'Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease'. Lancet Neurol. **7** (07): 70327-7.
- Schapira, A. H. V. (2010). 'Complex I: inhibitors, inhibition and neurodegeneration'. Exp. Neurol. **224** : 331–335.
- Schapira A. H. V., Jenner P. (2011). "Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease". Mov Disord **26**:1049–1055.
- Schapira, A. H. V., Olanow, C. W. ve ark. (2014). "Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: future therapeutic perspectives." Lancet **384** : 545–555.
- Schapira A.H.V., Chaudhuri K.R., Jenner P. (2017). "Non-motor features of Parkinson disease". Nat Rev Neurosci **18** (8) 509.
- Schulz D., Mirrione M.M., Henn F.A. (2010). "Cognitive aspects of congenital learned helplessness and its reversal by the monoamine oxidase (MAO)-B inhibitor deprenyl." Neurobiol Learn Mem. 93 (2): 291-301.

Selmaj K, Raine CS. (1998). 'Tumor necrosis factor mediates myelin damage in organo- typic cultures of nervous tissue'. Ann N Y Acad Sci. **540**:568-570.

Segura-Aguilar, J., Paris, I., Muñoz, P. Ve ark. (2014). 'Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease'. J. Neurochem. **129** : 898–915.

Sherer T.B., Kim J.H. ve ark. (2003). "Subcutaneous rotenone exposure causes highly selective dopaminergic degeneration and alpha-synuclein aggregation." Exp Neurol **179**:9–16.

Shimoda-Matsubayashi S., Matsumine H. ve ark. (1996). "Structural dimorphism in the mitochondrial targeting sequence in the human MnSOD gene. A predictive evidence for conformational change to influence mitochondrial transport and a study of allelic association in Parkinson's disease." Biochem. Biophys. Res. Commun. **226**: 561-565.

Sian-Hulsmann J, Mandel S. (2011). 'The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease'. J Neurochem. **118**:939–957.

Sidhu, A., Wersinger, C. ve ark. (2004). "alpha-Synuclein regulation of the dopaminergic transporter: a possible role in the pathogenesis of Parkinson's disease." FEBS Lett **565**: 1-5.

Sievert, M.K., Hajipour, A.R. ve Ruoho, A.E. (2007). 'Specific derivatization of the vesicle monoamine transporter with novel carrier free radio iodinated reserpine and tetrabenazine photoanity labels'. Analytical Biochemistry **367** (1):68– 78.

Sivitz W.I., Yorek M.A. (2010). "Mitochondrial Dysfunction in Diabetes: From Molecular Mechanisms to Functional Significance and Therapeutic Opportunities." Antioxid Redox Signal **12** (4) 537-577.

Skulachev, V. P. (1996). 'Role of uncoupled and non-coupled oxidations in maintenance of safely low levels of oxygen and its one-electron reductants'. Q. Rev. Biophys. **29**:169–202.

Skulachev, V. P. (1997). 'Membrane-linked systems preventing superoxide formation'. Biosci. Rep. **17**: 347–366.

Skulachev, V. P. (1998). 'Uncoupling: new approaches to an old problem of bioenergetics'. Biochim. Biophys. Acta **1363**:100–124.

Smorodchenko, A., A. Rupprecht, I. Ve ark. (2009). 'Comparative analysis of uncoupling protein 4 distribution in various tissues under physiological conditions and during development'. Biochim. Biophys. Acta **1788**:2309–2319.

Soulet, D., Rivest, S. (2008). "Microglia". Current biology **18**:506-508.

Spencer, J. P., Jenner, P., Daniel, S. E. (1998). 'Conjugates of catecholamines with cysteine and GSH in Parkinson's disease: possible mechanisms of formation involving reactive oxygen species'. J. Neurochem. **71**: 2112–2122.

Stacy M. (2011). "Nonmotor symptoms in Parkinson's disease". Int J Neurosci **2** : 9-17.

Stefanova, N., Fellner, L., Reindl, M. ve ark. (2011). 'Toll-like receptor 4 promotes alpha-synuclein clearance and survival of nigral dopaminergic neurons'. Am J Pathol **179**: 954-963.

Stern Y., Richards M., Sano M. ve ark. (1993). "Comparison of cognitive changes in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease". Arch Neurol **50** (10) 1690-2.

Subramaniam, S. R., Vergnes, L. ve ark. (2014). "Region specific mitochondrial impairment in mice with widespread overexpression of alpha-synuclein." Neurobiol. Dis. **70**: 204–213.

Sulzer, D., Bogulavsky, J., Larsen, K. E. ve ark. (2000). 'Neuromelanin biosynthesis is driven by excess cytosolic catecholamines not accumulated by synaptic vesicles'. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **97**: 11869–11874.

Sulzer, D., and Zecca, L. (2000). 'Intraneuronal dopamine-quinone synthesis: a review'. Neurotox. Res. **1**: 181–195.

Sulzer D, Surmeier DJ (2013). "Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's disease". Mov Disord. **28** :41–50.

Sun X-F., Zhang H. (2007). "NFkB and NFKBI polymorphisms in relation to susceptibility of tumour and other diseases". Histol Histopathol **22** : 1387-1398.

Surmeier, DJ. (2007). 'Calcium, ageing, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease'. Lancet Neurol **6** (10): 933–938.

Surmeier DJ, Guzman JN. ve ark. (2011). 'The Origins of Oxidant Stress in Parkinson's Disease and Therapeutic Strategies'. Antioxid Redox Signal **14**:1289–1301.

Tansey, M.G., Goldberg, M.S. (2010). 'Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention'. Neurobiol. Dis. **37**: 510–518.

Tatton W.G., Lee R.G. (1975). "Evidence for abnormal long-loop reflexes in rigid Parkinsonian patients." Brain Res. **100** (3) 671-6.

Tenback D.E., van Harten P.N. (2011). "Epidemiology and risk factors for (tardive) dyskinesia". Int Rev Neurobiol **98**: 211-30.

Thomas B. (2009). "Parkinson's disease: from molecular pathways in disease to therapeutic approaches". Antioxid Redox Signal **11** : 2077 .

Tinazzi M., Del Vesco C. ve ark. (2006). "Pain and motor complications in Parkinson's disease". J Neurol Neurosurg Psychiatry **77** (7) : 822-5.

Tiwari M. ve ark. (2017). "The potential role of neuroinflammation and transcription factor in Parkinson disease". Dialogues in Clinical Neuroscience **19** (1): 71-79.

Trudler, D., Nash Y. ve ark. (2015). "New insights on Parkinson's disease genes: the link between mitochondria impairment and neuroinflammation." Journal of Neural Transmission **122** : 1409-19.

Tseng M.T., Lin C.H. (2017). "Pain in early-stage Parkinson's disease: Implications from clinical features to pathophysiology mechanisms" J Formos Med Assoc **116** (8) 571-581.

Uchoa M.F., Moser V.A. ve ark. (2016). "Interactions between inflammation, sex steroids and Alzheimer's disease risk factors". Front.Neuroendocrinol **43**: 60-82.

Urrutia P.J., Mena N.P. ve ark. (2014). "The interplay between iron accumulation, mitochondrial dysfunction and inflammation during the execution step of neurodegenerative disorders." Front Pharmacol **5**:38.

Uversky, V.N., Li, J. ve ark. (2001). "Pesticides directly accelerate the rate of alpha-synuclein fibril formation: a possible factor in Parkinson's disease." FEBS Lett **500**:105-108.

Van Landeghem G.F. ve ark. (1999). "Manganese-containing superoxide dismutase signal sequence polymorphism associated with sporadic motor neuron disease" Eur J Neurol **6** (6):639-44.

Venda L.L., Cragg S.J. ve ark. (2010). " α -synuclein and dopamine at the crossroads of Parkinson's disease." Trends Neurosci. **33** (12): 559-68.

Vincent V.A., Tilders F.J. ve ark. (1998). "Production, regulation and role of nitric oxide in glial cells". Mediators Inflamm. **7**:239–255.

Votyakova T.V., Reynolds I.J. (2001). "DeltaPsi(m)-**Dependent** and independent production of reactive oxygen species by rat brain mitochondria." J Neurochem **79** (2): 266-77.

Wadey AL, Muyderman H. ve ark. (2009). 'Mitochondrial glutathione uptake: Characterization in isolated brain mitochondria and astrocytes in culture'. J Neurochem. **109**: 101–108.

Wahner, A.D. ve ark. (2007). 'Inflammatory cytokine gene polymorphisms and increased risk of Parkinson disease'. Arch. Neurol. **64**: 836–840.

Walsh, S., Finn, D.P., Dowd, E. (2011). 'Time-course of nigrostriatal neurodegeneration and neuroinflammation in the 6-hydroxydopamine-induced axonal

and terminal lesion models of Parkinson's disease in the rat'. Neuroscience **175** : 251–261.

Washizu J, Nishimura H. ve ark. (1998). 'The NF-kappaB binding site is essential for transcriptional activation of the IL-15 gene'. Immunogenetics **48**: 1–7.

Watson, M.B., Richter, F., Lee, S.K. ve ark. (2012). 'Regionally-specific microglial activation in young mice over- expressing human wildtype alpha-synuclein'. Exp. Neurol. **237**: 318–334.

Wen. Y., Li W. ve ark. (2011). "Alternative mitochondrial electron transfer as a novel strategy for neuroprotection." J Biol Chem **286** (18): 16504.

Wickremaratchi M.M., Ben-Shlomo Y. (2009). "The effect of onset age on the clinical features of Parkinson's disease". Eur J Neurol **16** : 450–456 .

Wilson A.G. ,Symons J.A. (1997). "Effectsofapoly morphism in the human tumor necrosis factor promoter on transcriptional activation". Proc Natl Acad Sci U S A. **94**: 3195-3199.

Wintermeyer, P., O. Riess O. ve ark. (2001). "Mutation analysis and association studies of nuclear factor-kB1 in sporadic Parkinson's disease patients." Journal of Neural Transmission **109** : 1181-88.

Wirdefeldt K., Adami H.O. ve ark. (2011). "Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence". Eur J Epidemiol **26** (1) :51–58.

Wooten G.F., Currie L.J. ve ark. (2004). "Are men at greater risk for Parkinson's disease than woman?" J Neurol Neurosurg Psychiatry **75** (4) 637-9.

Wu Kai, Liu Jia ve ark. (2014). "UCP4A protects against mitochondrial dysfunction and degeneration in pink1/parkin models of Parkinson's disease". FASEB J. **28** : 5111–5121.

- Xu, W., Lipscombe, D. (2001). 'Neuronal $Ca_v1.3\alpha(1)$ L-type channels activate at relatively hyperpolarized membrane potentials and are incompletely inhibited by dihydropyridines'. J Neurosci **21**(16): 5944–5951.
- Xuan Q, Xu SL, Lu DH. (2011). 'Increased expression of α -synuclein in aged human brain associated with neuromelanin accumulation'. J Neural Transm. **118**:1575–1583.
- Yamamoto M, Sato S. ve ark. (2003). 'Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent Toll-like receptor signaling pathway'. Science **301**(5633):640-643.
- Yasuno K., Ando S. ve ark. (2007). 'Synergistic Association of Mitochondrial Uncoupling Protein (UCP) Genes With Schizophrenia'. American Journal of Medical Genetics Part B. **144B**:250–253.
- Yen J.H. ve ark. (2003). "Cytochrome P450 1A1 and manganese superoxide dismutase gene polymorphisms in ankylosing spondylitis" Immunol Lett **88** (2): 113-6.
- Yoshino, H., Nakagawa-Hattori, Y. ve ark. (1992). 'Mitochondrial complex I and II activities of lymphocytes and platelets in Parkinson's disease'. J. Neural Transm. Park. Dis. Dement. Sect. **4**: 27–34.
- Zhang, L., Shimoji, M., Thomas, B. ve ark. (2005). 'Mitochondrial localization of the Parkinson's disease related protein DJ-1: implications for pathogenesis'. Hum. Mol. Genet. **14** : 2063–2073.
- Zhang, M., B. Wang, Y. H. Ni. ve ark. (2006). 'Overexpression of uncoupling protein 4 promotes proliferation and inhibits apoptosis and differentiation of preadipocytes'. Life Sci. **79**:1428–1435.
- Zhang, W., Wang, J. ve ark. (2010). 'The scaffold protein TANK/I-TRAF inhibits NF-kappaB activation by recruiting polo-like kinase 1'. Mol. Biol. Cell **21**: 2500–2513.
- Zigmond M.J., Hastings T.G. (2002). "Increased dopamine turnover after partial loss of dopaminergic neurons: compensation or toxicity?" Parkinsonism Relat Disord **8** (6): 389-93.

Zucca, F. A., Basso, E., Cupaioli, F. A. ve ark. (2014). 'Neuromelanin of the human substantia nigra: an update'. Neurotox. Res. **25**: 13–23.



HAM VERİLER



FORMLAR

Ek 3. Gönüllü Bilgilendirme ve Onay Formu

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

- Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.
- Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.
- Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.
- Lütfen biraz zaman ayırın ve aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun, Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız lütfen bizi arayın. Ancak araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize dair kararınızı bize bildiriniz.
- Araştırmanın adı “Parkinson Hastalığı’nda Transkripsiyon Faktörü, Oksidatif Stres ve İnflamasyon İlişkisi” 'dir. Araştırma katılımcı sayısı 60 olarak hedeflenmektedir.
- Araştırmanın amacı , Nörodejeneratif hastalıklara sahip bireylerin beyinlerinde oluşan DNA hasarının ortaya çıkması ile yeni bir ilgi alanı olan DNA onarım sistemlerinin yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklara etkisini anlamaya çalışmaktır.
- Bu araştırma Parkinson hastalarından alınacak kan örneğinin laboratuvar ortamında incelenmesi ile, Parkinson Hastalığı'na neden olan faktörlerin altyapısı ile ilgili bilgi almayı hedeflemektedir.

- Kan alma işleminin hastalar üzerinde herhangi bir yan etkisi yoktur.
- Araştırma katılımcılarından sadece kan örneği alınacaktır.
- Araştırmanın toplam süresi 6 ay olarak belirlenmiştir.
- Bu araştırmaya katılımınız sayesinde Parkinson Hastalığı'nın neden olan kaynakları anlamaya katkı sağlayabilecek önemli bir yardımda bulunmuş olacaksınız. Katılımınız için teşekkür ederiz.

GÖNÜLLÜ HAKLARI

- Araştırmaya katılmayı red etme hakkına sahiptir.
- Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, istediğiniz anda araştırmacıya haber vererek çekilebilirsiniz. Araştırmacı gerek gördüğü takdirde katılımcıyı araştırma dışı tutabilir.
- Gönüllü araştırmadan herhangi bir nedenle çıkarıldığında veya katılmayı reddetme durumu olduğunda tedavisi hiç bir şekilde bu durumdan etkilenmeyecektir.
- Araştırma gönüllülük esasına dayandığından, katılımcılara herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.
- Gönüllüden alınacak kayıtlar sadece bu araştırma için kullanılacaktır.
- Gönüllüye ait kimlik bilgileri kesinlikle gizli tutulacaktır.

Bu bölüm katılımcı tarafından doldurulacaktır.

- ✓ Sayın Prof.Dr. Elif Özkök tarafından İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilin Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.
- ✓ Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.
- ✓ Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.
- ✓ Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.
- ✓ İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).
- ✓ Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof.Dr.Elif Özkök 0212 414 20 00 - 33355 'ten arayabileceğimi biliyorum.
- ✓ Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

- ✓ Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.
- ✓ İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.



GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün;

Adı-Soyadı :

Adresi (varsa telefon no., faks no,...):

İmzası:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için;

Veli veya vasinin Adı-soyadı:

Adresi (varsa telefon no., faks no,...):

İmzası :

Açıklamaları yapan araştırmacının;

Adı-soyadı:

İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin;

Adı-soyadı:

Görevi:

İmzası:



ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 17

Tarih : 12.01.2017

Konu : Prof. Dr. Elif ÖZKÖK hk.

Sayın Prof. Dr. Elif ÖZKÖK
Sinirbilim Anabilim Dalı

İlgi: Sinirbilim Anabilim Dalının 06/12/2016 gün ve 439794 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Zahide Çakır ÇİLESİZ' in yürüteceği 2016/1426 dosya numaralı "Parkinson Hastalığı'nda Transkripsiyon Faktörü, İnflamasyon ve Oksidatif Stres İlişkisi" başlıklı çalışma kurumumuzun 06/01/2017 gün ve 01 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A. Yağz ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

PATENT HAKKI İZİNİ



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Zahide	Soyadı	Çakır Çilesiz
Doğ.Yeri	FATİH / İSTANBUL	Doğ.Tar.	13.09.1985
Uyruğu	TC	TC Kim No	15197892260
Email	zahidecakir@gmail.com	Tel	5554982360

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Bilgi Üniversitesi Psikoloji (İngilizce)	2008
Lise		

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Öğretim Görevlisi	İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi	1-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok İyi	Çok İyi	Çok İyi		
Arapça	İyi	İyi	İyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsot Office	+
SPSS	+
Matlab	+

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):