



**ÇOKLU DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİNİN PARKINSON
HASTALIĞINDA İN VİTRO İNCELENMESİ**

Şeyda KURT
Veterinerlik Biyokimyası Ana Bilim Dalı

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Necati UTLU

İkinci Danışmanı
Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU

Doktora Tezi-2024



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ÇOKLU DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİNİN PARKİNSON HASTALIĞINDA İN VİTRO İNCELENMESİ

Şeyda KURT

**Veterinerlik Biyokimyası Ana Bilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Necati UTLU**

**İkinci Danışmanı
Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU**

**ERZURUM
2024**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. Parkinson Hastalığının Tarihçesi	9
2.2. Parkinson Hastalığının Tanımı	10
2.3. Epidemiyoloji.....	13
2.4. Etiyoloji	14
2.4.1. Genetik Faktörler	16
2.4.1.1. SNCA.....	17
2.4.1.2. LRRK2 (PARK8)	18
2.4.1.3. PARK2 (PARKİN)	18
2.4.1.4. PINK1 (PARK 6).....	19
2.4.1.5. VSP35 (PARK 17).....	20
2.4.1.6. DJ-1 (PARK7)	21
2.4.1.7. PARK9.....	22
2.4.2. Çevresel Faktörler.....	23
2.4.3. Biyokimyasal Teoriler	24
2.5. Parkinson Tipleri.....	26

2.5.1. Primer (İdiyopatik) Parkinsonizm	26
2.5.2. Sekoner (Edinsel, Semptomatik) Parkinsonizm	26
2.5.3. Parkinson Artı Sendromlar	27
2.5.4. Heredodejeneratif Parkinsonizm.....	28
2.6. Parkinson Hastalığının Klinik Belirtileri	28
2.6.1. Motor Belirtiler	29
2.6.2. Motor Olmayan Belirtiler	31
2.7. Parkinson Hastalığı Tanı Kriterleri.....	32
2.8. Parkinson Hastalığının Farmakolojik (Cerrahi) Tedavisi	34
2.8.1. Levodopa (L-DOPA)	34
2.8.2. Dopamin Reseptör Agonistleri	37
2.8.3. Monoamin Oksidaz (MAO) İnhibitörleri	38
2.8.4. Amantadin.....	39
2.8.5. Antikolinerjik ve Antihistaminik İlaçlar	40
2.8.6. Derin Beyin Stimülasyonu (DBS)	40
2.8.7. Katekol-O-Metil Transferaz (COMT) İnhibitörleri	42
2.8.8. Nöroprotektif Tedavi Yaklaşımları.....	43
2.8.9. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yaklaşımları	45
2.9. Çoklu Doymamış Yağ Asitleri	47
2.9.1. Dokosaheksaenoik asit (DHA)	52
2.9.1.1. DHA'nın Antiinflamatuvar Etkileri.....	53
2.9.1.2. DHA'nın Antioksidan Etkileri.....	54
2.9.2. Eikosapentaenoik Asit (EPA)	56
2.9.2.1. EPA'nın Antiinflamatuvar Etkileri.....	56
2.9.2.2. EPA'nın Antioksidan Etkileri.....	58

2.9.3. Linoleik Asit (Oktadekadienoik Asit).....	60
2.9.3.1. Linoleik Asitin Antiinflamatuvar Etkileri.....	61
2.9.3.2. Linoleik Asitin Antioksidan Etkileri.....	61
2.10. Çoklu Doymamış Yağ Asitlerinin Parkinson Hastalığı ile İlişkisi	62
3. MATERYAL METOD	65
3.1. Hücresel Model.....	65
3.1.1. 6 Hidroksi Dopamin (6-OHDA) ile Parkinson Modeli Oluşturma.....	65
3.2. Hücre Canlılığı.....	66
3.3.1. Total Antioksidan Seviyeleri (TAS) Testi	66
3.3.2. Total Oksidan Seviyeleri (TOS) Testi	67
3.3.3. Tümör nekroz faktörü - α (TNF- α) Testi	67
3.3.4. Glutathione (GSH) Testi.....	67
3.3.5. Caspase-3 Testi	67
3.3.6. IL-1 β Testi	68
3.3.7. IL-17 Testi	68
3.4. İkili İmmünofloresans Boyama	68
3.4.1. İmmünboyama aşaması.....	68
3.5. İstatistiksel Analizler	69
4. BULGULAR.....	70
4.1. MTT Analizi	70
4.1.1. Eikosapentaenoik asit (EPA)	70
4.1.2. Dokosaheksanoik asit (DHA)	71
4.1.3. Linoleik asit (LA)	72
4.2. ELISA Analizi Sonuçları	73
4.2.1. Eikosapentaenoik asit	73

4.2.2. Dokosaheksanoik asit (DHA)	80
4.3. İmmüofloresan Sonuçları.....	94
4.3.1. DHA.....	94
4.3.2. EPA.....	96
4.3.3. LA	97
5. TARTIŞMA.....	100
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	114
KAYNAKLAR	115
EKLER	171
Ek-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu.....	171
Ek-2. Etik Kurul Onay Formu	172

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bana emek veren, her adımda yön gösteren, tecrübesini, bilgisini ve zamanını paylaşan, manevi desteğiyle beni yüreklendiren ve öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Necati UTLU'ya ve ikinci tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU'na saygı ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans ve doktora eğitimim süresince dersleriyle, paylaştıkları değerli bilgileriyle ve akademik gelişime yaptıkları katkılarla bana rehberlik eden Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mesut Bünyami HALICI'ya ve çok değerli bölüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin laboratuvar çalışmaları süresince yardımlarını ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU hocama ve deneysel çalışmalarında bilgi birikimi, tecrübesi ve yol göstericiliğiyle laboratuvar deneyimimi zenginleştiren değerli hocam Dr. Fatma YEŞİLYURT'a sonsuz teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her zaman varlıklarından güç bulduğum, sevgilerini ve desteklerini her an hissettiğim değerli anneme ve babama, bu süreçte bana sağladıkları manevi destekleri için minnettarım.

Şeyda KURT

ÖZET

Çoklu Doymamış Yağ Asitlerinin Parkinson Hastalığında İn Vitro İncelenmesi

Amaç: Bu tezde SH-SY5Y hücrelerinde 6-OHDA ile oluşturulan çoklu doymamış yağ asitlerinin parkinson hastalığında in vitro incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmada, nöroblastoma hücre hattı SH-SY5Y (insan) (ATCC Cat. CRL-2266) ve *in vitro* parkinson hastalığı modeli oluşturmak için 6-OHDA kullanılmıştır. Hücre canlılığını tespit etmek için MTT testleri uygulanmıştır. Oksidatif stres belirteçleri olan GSH, TNF- α , Caspase-3, IL-17, IL-1 β , TAS ve TOS aktiviteleri ELISA kitleri ile ölçülmüştür. α -syn ve TH'yi değerlendirmek için ise immünofloresan yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular: MTT analizi sonuçlarına göre, çoklu doymamış yağ asitleri SH-SY5Y hücrelerinde hücre canlılığını belirgin bir şekilde artırmıştır. Bu gözlemler, çoklu doymamış yağ asitlerinin hücre canlılığını artırıcı ve koruyucu etkilerini desteklemektedir. SH-SY5Y hücrelerine uygulanan 200 μ M 6-hidroksidopamin (6-OHDA), TNF- α , caspase-3, IL-1 β , IL-17 birikimini önemli ölçüde artırmış ve GSH aktivitelerinde belirgin bir düşüşe yol açmıştır. Ancak, çoklu doymamış yağ asitleri, 6-OHDA'nın neden olduğu bu oksidatif stres etkilerini önemli ölçüde tersine çevirmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, çoklu doymamış yağ asitlerinin SH-SY5Y hücrelerindeki hücre canlılığını artıran ve antioksidan etki gösteren bu çalışma çoklu doymamış yağ asitlerinin terapötik ve nöroprotektif özelliklerini vurgulamaktadır. 6-OHDA ile oluşturulan oksidatif stres ve nöroinflamasyon modellerinde, çoklu doymamış yağ asitlerinin TNF- α , caspase-3, IL-1 β , IL-17 birikimini azaltma, antioksidan enzim aktivitelerini artırarak ve oksidatif stresi azaltarak Parkinson hastalığına karşı terapötik ajan olarak değerlendirilmesi gerekebilir.

Anahtar Kelimeler: Caspase 3, DHA, EPA, IL-1 β , 6-OHDA, Parkinson, TNF- α

ABSTRACT

In Vitro Investigation of Polyunsaturated Fatty Acids in Parkinson's Disease

Objective: This thesis aims to investigate the effects of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in an in vitro Parkinson's disease model induced by 6-OHDA in SH-SY5Y cells.

Materials and Methods: In this study, the human neuroblastoma cell line SH-SY5Y (ATCC Cat. CRL-2266) was used, and 6-OHDA was employed to establish an in vitro Parkinson's disease model. MTT assays were conducted to assess cell viability. Oxidative stress markers, including GSH, TNF- α , Caspase-3, IL-17, IL-1 β , TAS, and TOS, were measured using ELISA kits. Immunofluorescence was utilized to evaluate α -syn and TH expression.

Results: According to the MTT analysis results, PUFAs significantly increased cell viability in SH-SY5Y cells. These observations support the cytoprotective and cell viability-enhancing effects of PUFAs. Treatment with 200 μ M 6-hydroxydopamine (6-OHDA) significantly increased TNF- α , caspase-3, IL-1 β , and IL-17 levels while causing a marked reduction in GSH activity. However, PUFAs significantly reversed these oxidative stress effects induced by 6-OHDA.

Conclusion: In conclusion, this study highlights the therapeutic and neuroprotective properties of PUFAs by demonstrating their cell viability-enhancing and antioxidant effects in SH-SY5Y cells. In oxidative stress and neuroinflammation models induced by 6-OHDA, PUFAs may be considered potential therapeutic agents for Parkinson's disease by reducing TNF- α , caspase-3, IL-1 β , and IL-17 accumulation and enhancing antioxidant enzyme activities while mitigating oxidative stress.

Key Words: Caspase-3, DHA, EPA, IL-1 β , 6-OHDA, Parkinson's disease, TNF- α

SİMGELER VE KISALTMALAR

6-OHDA	: 6-hidroksidopamin
AA	: Araşidonik asit
ALA	: α -linolenik asit
ANOVA	: Varyans analizi
ÇDYA	: Çoklu doymamış yağ asitleri
D2	: Dopamin reseptörleri
DAT	: Dopamin taşıyıcısı
DBS	: Derin beyin stimülasyonu
DHA	: Dokosaheksaenoik asit
EPA	: Eikosapentaenoik asit
GNDF	: Glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör
GSH	: Glutasyon
IL-17	: İnterlökin-17
IL-1β	: İnterlökin-1 Beta
LA	: Linoleik asit
LC	: Lewy cisimleri
L-DOPA	: Levodopa (L-3,4-dihidroksifenilalanin)
LN	: Lewy nevitleri
LRRK2	: Lösin açısından zengin tekrarlayan kinaz 2
MAO-B	: Monoamin oksidaz
MTT	: 3- (4,5-dimetiltiyazol-2-il) -2-5-difeniltetrazolyum bromür
NF-κB	: Nükleer faktör-kappa B
NOS	: Nitrik oksit sentaz
PH	: Parkinson hastalığı

PINK1	: PTEN tarafından indüklenen kinaz 1
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SN	: Substantia Nigra
SNCA	: Sinüklein alfa gen
SOD	: Süper Oksit Dismutaz
TAS	: Total antioksidan
TGF-β	: Transforming growth factor beta
TH	: Tirozin hidroksilaz
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü
TOS	: Total oksidan
VPS	: Vakuolar protein sıralaması
w-3	: Omega 3
w-6	: Omega 6
α-syn	: α -sinüklein

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Parkinson hastasının tipik görünümü	13
Şekil 2.2. Omega yağ asitlerinin sınıflandırılması	47
Şekil 2.3. Çoklu doymamış yağ asitleri	48
Şekil 4.1. Hücre canlılık testi sonuçları	70
Şekil 4.2. Hücre canlılık testi sonuçları	71
Şekil 4.3. Hücre canlılık testi sonuçları	72
Şekil 4.4. TNF- α analizi sonuçları	73
Şekil 4.5. Caspase 3 analizi sonuçları	74
Şekil 4.6. GSH analizi sonuçları	75
Şekil 4.7. İnterlökin 17 (IL-17) analizi sonuçları	76
Şekil 4.8. İnterlökin 1-Beta (IL-1 β) analizi sonuçları	77
Şekil 4.9. TAS analizi sonuçları	78
Şekil 4.10. TOS analizi sonuçları	79
Şekil 4.11. Tümör Nekroz Faktör (TNF- α) analizi sonuçları	80
Şekil 4.12. Caspase 3 analizi sonuçları	81
Şekil 4.13. GSH analizi sonuçları	82
Şekil 4.14. İnterlökin 17 (IL-17) analizi sonuçları	83
Şekil 4.15. İnterlökin 1-Beta (IL-1 β) analizi sonuçları	84
Şekil 4.16. TAS analizi sonuçları	85
Şekil 4.17. TOS analizi sonuçları	86
Şekil 4.18. Tümör Nekroz Faktör (TNF- α) analizi sonuçları	87
Şekil 4.19. Caspase 3 analizi sonuçları	88
Şekil 4.20. GSH analizi sonuçları	89

Şekil 4.21. İnterlökin 17 (IL-17) analizi sonuçları	90
Şekil 4.22. İnterlökin 1 Beta (IL-1 β) analizi sonuçları.....	91
Şekil 4.23. TAS analizi sonuçları	92
Şekil 4.24. TOS analizi sonuçları	93
Şekil 4.25. α -synuclein pozitifliği	95
Şekil 4.26. TH pozitifliği.....	95
Şekil 4.27. α -synuclein pozitifliği	97
Şekil 4.28. TH pozitifliği.....	97
Şekil 4.29. α -synuclein pozitifliği	98
Şekil 4.30. TH pozitifliği.....	99

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 4.1. α -synuclein ve TH immunfloresans boyamalarındaki istatistiksel farklılıklar 94

Tablo 4.2. α -synuclein ve TH immunfloresans boyamalarındaki istatistiksel farklılıklar 96

Tablo 4.3. α -synuclein ve TH immunfloresans boyamalarındaki istatistiksel farklılıklar 98



1. GİRİŞ

Parkinson Hastalığı (PH), dünya genelinde Alzheimer Hastalığından (AH) sonra görülen nöron fonksiyonlarının kaybıyla karakterize bir hastalıktır (Rodríguez-Violante ve ark., 2018). PH, 1817 yılında ilk kez doktor James Parkinson tarafından "titrek felç" terimiyle tanımlanmaktadır (Parkinson, 2002). Hastalık öncelikle merkezi sinir sistemini etkiler ve özellikle orta beyindeki substantia nigra'daki (SN) dopamin üreten nöronların dejenerasyonuna yol açmaktadır. Bu nöronal kayıp, etkilenen bireylerde hem motor hem de motor olmayan semptomlara neden olmaktadır (Botelho ve ark., 2020; Lyra ve ark., 2020; Muslu ve Develioğlu, 2017).

Parkinson hastalığının görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve 60 yaş üstü bireylerin tahmini %1'i etkilenmektedir. Dünya çapında 7 ile 10 milyon kişinin PH'den muzdarip olduğu bildirilmektedir (Nair ve ark., 2018) ve yaşlanan nüfus nedeniyle bu sayının 2030 yılına kadar iki katına çıkması beklenmektedir (Dorsey ve ark., 2007).

Parkinson hastalığının kesin nedeni henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da, genetik yatkınlık, yaşlanma süreci ve çevresel faktörler hastalığın gelişiminde belirleyici etmenler olarak kabul edilmektedir (Simon ve ark., 2020). Çevresel ve genetik etmenlerin kombinasyonu çeşitli patolojik mekanizmaları tetiklemektedir. Bu mekanizmalar arasında ubiquitin-proteazom sisteminin bozulması, mitokondriyal disfonksiyon, eksitotoksisite, inflamasyon ve oksidatif stres yer almaktadır. Bu faktörler, substantia nigra'daki dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna yol açarak hastalığın ilerlemesine sebep olmaktadır (Le ve ark., 2009).

Klinik olarak Parkinson hastalığı hem motor hem de motor olmayan semptomlar olarak ortaya çıkmaktadır. Motor semptomlar arasında titreme (tremor), kas sertliği (rijidite), hareketlerin yavaşlaması (bradikinezi) ve postüral refleks anormallikleri (kas-iskelet sistemindeki anormalliklerin omurga hizasını bozması) bulunmaktadır (Şirinocak

ve ark., 2009). Dopamin eksikliği nedeniyle dopaminergic etkileşimlerin azalmasından kaynaklanan motor olmayan semptomlar PH tanısında eşit derecede önemlidir. Motor olmayan semptomlar arasında ruhsal değişiklikler, bilişsel bozukluklar, uyku-uyanma döngüsündeki problemler, koku alma duyusunda azalma, otonomik işlev bozuklukları, gastrointestinal sorunlar, görsel halüsinasyonlar ve diğer nöropsikiyatrik durumlar en yaygın görülenlerdir (Özcan ve ark., 2012).

Parkinson hastalığının tanısı için kesin bir test bulunmaması, doğru teşhisi koymayı zorlaştırmaktadır. Doktorlar, tanı sürecinde semptomları değerlendirerek detaylı bir tıbbi öykü alır ve nörolojik muayene gerçekleştirir (Hendricks ve Khasawneh, 2021).

Parkinson hastalığı için henüz kesin bir tedavi bulunmamakla birlikte, hastalığın belirtilerini hafifletmek ve hayat standardını yükseltmek amacıyla çeşitli tedavi seçenekleri uygulanmaktadır. Bu seçenekler arasında ilaç tedavileri, yaşam tarzı değişiklikleri ve bazı durumlarda cerrahi müdahaleler yer almaktadır. Motor semptomların yönetiminde levodopa ve dopamin agonistleri gibi ilaçlar etkili olabilmektedir. Ayrıca, mesleki terapi ve fizyoterapi gibi destekleyici tedaviler de semptomların kontrolünde önemli rol oynamaktadır (Connolly ve Lang, 2014; Witt ve ark., 2017). Nöroprotektif tedavi yaklaşımları, dopamin üreten nöronların ölümünü geciktirmeyi ve böylece hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı hedeflemektedir (Kim ve ark., 2021). Bunun yanı sıra nörotrofik faktör tedavisi, sinir hücrelerinin hayatta kalmasını ve büyümesini destekleyen proteinlerin uygulanmasına odaklanarak, hastalığın patogeneze yönelik umut verici bir strateji sunmaktadır (Kimura ve ark., 2016).

Esansiyel yağ asitleri, karbon atomu zincirlerinde en az bir çift bağa sahip ve oda koşullarında sıvı halde bulunan yağ asitleridir. Beyin nörotransmitterlerinin sentezi ve işlevinde rol oynayan çoklu doymamış yağ asitleri, oktadekadienoik asit (linoleik asit) (18:2w-6), eikosapentaenoik asit (EPA) (20:5w-3) ve dokosaheksaenoik asit (DHA)

(22:6w-3)'dir. Bu yağ asitleri, beyin nörotransmitterlerinin sentezi ve işlevinde önemli bir rol oynamaktadır. Beyin, vücudun en yağlı organlarından biri olup, sağlıklı beyin işlevini sürdürebilmesi için yağlara ihtiyaç duymaktadır (Chang ve ark., 2009; Yehuda ve ark., 2005; Youdim ve ark., 2000).

Yaklaşık %60'ı lipitten oluşan beyin, lipid sentezini gerçekleştirebilmek için esansiyel yağ asitlerine ihtiyaç duymaktadır (Agim ve Cannon, 2015). PH'nin tedavisinde çoklu doymamış yağ asitlerinin nöroprotektif etki gösterdiği ve substantia nigrada dopaminerjik nöron kaybına kısmen engel olduğu görülmektedir. Ayrıca Parkinson hastalığı modelinde yapılan çalışmalar, tedavi uygulamalarının beyindeki lipid oksidasyonunu azalttığını göstermektedir. Bu azalma, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya yardımcı olabilir, çünkü lipid oksidasyonu, oksidatif stresin bir göstergesi olarak dopaminerjik nöronların hasar görmesine yol açmaktadır (Ozsoy ve ark., 2011).

Eikosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit beyin dokusunda bulunan temel fosfolipidlerdir. Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda çoklu doymamış yağ asitlerinin seviyesinin düştüğü bildirilmiştir. Beynin normal fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için dışarıdan alınması gereken çoklu doymamış yağ asitlerinin, beyin nöron membranlarında yağ asitleri seviyesini değiştirdiği belirlenmektedir (Kidd, 2000).

Parkinson hastalığında dopaminerjik nöron kaybı, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu ile sıkı bir ilişki içindedir. Beyindeki oksidatif stres, yüksek DHA seviyelerinin lipid peroksidasyonunu artırmasına neden olabilmektedir. Bu süreçte serbest radikaller ve lipid peroksidasyon ürünleri, nöronal hasara yol açarak zararlı etkiler oluşturabilmektedir. Lipid hasarı, mitokondriyal fonksiyon bozuklukları, iyon dengesizlikleri ve membran bütünlüğünün kaybı gibi hücrel nekroza zemin hazırlayan faktörlere yol açmaktadır (Maes ve ark., 2011). Dokosaheksaenoik asit, pro-inflamatuar sitokinlerin, hücre adezyon moleküllerinin ve monositlerin endotel hücrelerindeki

inflatuar etkilerini inhibe ederek koruyucu bir işlev göstermektedir. Ayrıca DHA'nın anti-inflatuar özellikleri, Parkinson hastalığında görülen mikrogial aktivasyonu da baskılamaktadır (Calder, 2010; Lu ve ark., 2013).

Oksidatif hasar ve inflamasyon, Parkinson hastalığının ilerleyişinde nigrall hücre hasarına neden olmaktadır (Calon ve Cicchetti, 2008; Whitton, 2007). DHA'nın, substantia nigra bölgesinde dopaminerjik nöron kaybını kısmen engellediği, deneysel PH modelinde beyindeki lipid oksidasyonunu azalttığı ve PH'de nöroprotektif etkiler gösterdiği belirlenmiştir (Ozsoy ve ark., 2011). Omega-3 yağ asidinin dopaminerjik nöronların hasar görmesini engelleyebilmesi önemli bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör-kB'nin lipopolisakkarit kaynaklı aktivasyonunu inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır (Ji ve ark., 2012). Ayrıca, günlük 5-10 g DHA alımının, Parkinson hastalığı bulunmayan primatlarda levodopa kaynaklı diskinezi gelişimini azalttığı bildirilmektedir (Samadi ve ark., 2006).

Esansiyel yağ asidi, nörotransmitter sistemler üzerinde önemli bir etki yapmaktadır. Araştırmalar, α -linolenik asit eksikliği yaşayan sıçanlarda beyin genelinde omega-3 seviyelerinin düştüğünü, buna karşın omega-6 seviyelerinin arttığını göstermektedir (Delion ve ark., 1994; Delion ve ark., 1996; Zimmer ve ark., 2000). Ayrıca, günlük enerjinin %60'ını yağdan alan hayvanlarda insülin duyarlılığı azalmaktadır. Bunun sonucunda substantia nigrada dopamin tüketiminin arttığı ve oksidatif stresin yükseldiği gözlemlenmiştir. Bu bulgular, yüksek yağ içeriği ve insülin direncinin yanı sıra dopamin toksinlerine maruz kalmanın, Parkinson hastalığının gelişimine zemin hazırlayabileceğini ortaya koymaktadır (Morris ve ark., 2010).

Membran lipidleri ile α -sinüklein arasındaki etkileşimin fizyolojik etkileri tam olarak anlaşılmamış olsa da, serbest veya fosfolipidlerde esterlenmiş formdaki çoklu doymamış yağ asitlerine (ÇDYA) maruz kalındığında α -sinükleinin

multimerizasyonunun gerçekleştiği bilinmektedir. Oksidatif stres ve inflamasyon gibi yaşlanma ile artan faktörler, serbest ÇDYA seviyelerini yükseltmektedir. Bu oksidatif stres kaynaklı ÇDYA peroksidasyonu, α -sinükleinin yapısal özelliklerini değiştirerek mitokondriyal disfonksiyon ve Parkinson hastalığının gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Perrin ve ark., 2001; Ruipérez ve ark., 2010). Araştırmalar, α -sinükleinin toplanmasının, yağ asidi zincir uzunluğuna ve çift bağ sayısına bağlı olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle, α -sinükleinin alfa-sarmal formuna dönüşümü, araşıdonik asit (AA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) varlığında gerçekleşirken, doymuş yağ asitlerinin bu dönüşümü indüklemediği belirtilmektedir (Broersen ve ark., 2006). İlginç bir şekilde, α -sinüklein farklı membran tiplerine bağlanabilmesine rağmen yalnızca çözünür lipidlerin varlığında amiloid fibrillerinin oluştuğu gözlemlenmektedir (Galvagnion ve ark., 2016).

Parkinson hastalığındaki nöropsikiyatrik bozukluklar, motor semptomlar kadar hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilmektedir. Araştırmalara göre, hastaların %28-58'inde bir yıl içinde depresyon gelişme riski bulunmaktadır (Aarsland ve ark., 2007; Ravina ve ark., 2007). Omega-3 yağ asitlerinden DHA ve EPA'nın depresyon üzerindeki olumlu etkileri çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Örneğin, günlük 800 mg DHA ve 290 mg EPA takviyesi verilen bir grupta, altı aylık bir sürede depresyon belirtilerinde anlamlı bir azalma gözlemlenmektedir (Pomponi ve ark., 2014). DHA'nın beyne aktif şekilde taşınmasının mekanizması tam olarak açıklanamamış olsa da, DHA'nın beyne kolayca geçtiğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur (Samadi ve ark., 2006). Parkinson hastalığı olan ve balık yağı takviyesi alan bireylerde, tedaviye antidepresan eklenip eklenmediğine bakılmaksızın depresif semptomlarda iyileşme gözlemlenmektedir. DHA'nın antidepresan etkisi nedeniyle, omega-3 yağ asidi

takviyesinin tek başına veya başka ilaçlarla birlikte adjuvan tedavi olarak kullanılması önerilmektedir (Silva ve ark., 2008).

Parkinson hastalığına ilişkin diyet faktörlerini inceleyen eski çalışmalar (Anderson ve ark., 1999; Hellenbrand ve ark., 1996; Logroscino ve ark., 1998; Scheider ve ark., 1997; Vieregge ve ark., 1992) ile daha yakın tarihlerde yapılan araştırmalar (Aslan ve Karahalil, 2019; Cardoso ve ark., 2014; Mermer ve Yıdırın, 2020; Ozsoy ve ark., 2011), diyetin yağ içeriği ile PH arasındaki ilişkiyi ele almış ve farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Bu çalışmalara göre, toplam diyet yağı miktarının PH gelişimi üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı, ancak doymuş yağlar ve omega-6 (w-6) yağ asitlerinin tüketimi ile PH riski arasında zayıf bir ilişki bulunduğu gözlemlenmektedir. Yapılan bir çalışmada, Parkinson hastalığı ile diyetin doymuş yağ ve trans yağ içeriği arasında herhangi bir ilişki bulunamamışken, çoklu doymamış yağ asitlerinin aşırı tüketilmesinin Parkinson hastalığına karşı koruyucu bir etkisi olabileceği bildirilmektedir (De Lau ve ark., 2005).

Diyet yağ içeriği ile PH oluşma riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar kesin sonuçlara ulaşamamış olsa da, DHA eksikliğinin dopamin nöronlarında hem hücre sayısının azaldığı hem de hücre fonksiyonlarında kayıpların gözlemlendiği bulunmaktadır. Bu durumun, Parkinson hastalığı riskini artırabileceği öne sürülmektedir (Ahmad ve ark., 2008; Cardoso ve ark., 2014; Passos ve ark., 2012).

Mikroglia, merkezi sinir sisteminde yerleşik makrofajlar olarak görev alır ve hasar görmüş sinapsları, nöronları ve merkezi sinir sistemi için tehdit oluşturan enfeksiyon ajanlarını ortadan kaldırmaktadır. Ancak, doku hasarı, yaralanmalar veya enfeksiyonlar gibi durumlar mikroglia'nın aktive olmasına yol açmaktadır. Bu aktivasyon sırasında mikroglia, IL-1 β ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinleri salgılamaktadır. Bu sitokinler, nöronal bozulma ve hücre ölümünü tetikleyerek merkezi sinir sisteminin fonksiyonlarını

bozabilmektedir. Beyinde artan lökosit seviyesi ve hücrelerin hayatta kalma veya ölümünü kontrol etme rolü, sitokinlerin etkisiyle yönlendirilmektedir. IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinler bağışıklık yanıtı için gerekli olsalar da, aşırı birikimleri beyindeki dokuya zarar verebilmektedir. Bu aşırı birikim, lökositlerin beyine daha fazla geçişine neden olarak nöroinflamasyonun gelişmesine zemin hazırlamaktadır (Seo ve ark., 2019).

Çoklu ve tekli doymamış yağ asitleri nöroinflamasyonu baskımlarken, doymuş yağ asitleri nöroinflamasyonun oluşumunu tetiklemektedir (Vaidya ve Mandalika, 2015). Nöroinflamasyonun baskılanmasında, beyin kuru ağırlığının %15-30'unu oluşturan çoklu doymamış yağ asitleri önemli bir rol oynamaktadır (Laye ve ark., 2018). Özellikle omega-3, çoklu doymamış yağ asitleri arasında yer alır ve glial hücre membranlarının ana bileşenlerinden biridir. Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri nöroinflamasyon üzerinde farklı etkiler göstermektedir; omega-3, anti-inflamatuar etki sağlarken, omega-6 ise pro-inflamatuar bir etki oluşturmaktadır (Vaidya ve Mandalika, 2015). Omega-3 yağ asitleri, IL-1 Beta ve diğer sitokinlerin üretimini azaltarak nöroinflamasyonu baskımlamaktadır (Joffre ve ark., 2019). Ayrıca, alfa-linoleik asit ve oleik asit gibi diğer yağ asitleri de nöroinflamasyonu baskılama özelliklerine sahiptir. Alfa-linoleik asit, oral alım yoluyla alındığında nöroinflamasyonu baskımlamaktadır. Ayrıca, alfa-linoleik asit ile D vitamini kombinasyonu, nöronları inflamasyondan koruyarak nörolojik sağlığı desteklemektedir (Mao ve ark., 2021). Oleik asidin uzun süreli kullanımı da nöroinflamasyonu engellemeye yardımcı olmaktadır (Alemany ve ark., 2010).

Hücre fonksiyonlarının sağlıklı bir şekilde yerine getirilmesi için linoleik asit (LA) ve alfa-linolenik asit (ALA), dışarıdan alınması gereken yağ asitleridir. Bu yağ asitleri, çoklu doymamış yağ asitleri sentezi için öncül maddelerdir. Hücre membranlarındaki fosfolipid tabakasının temel bileşenleri olan çoklu doymamış yağ asitleri, membran akışkanlığını düzenlemektedir. Diyetle alınan DHA'nın anti-inflamatuar etkiler

gösterdiği, sitokin seviyelerini azalttığı ve bu sitokinlere bağlı nörodejenerasyonu engellediği belirlenmektedir. DHA'nın Parkinson hastalığının gelişimi üzerine olumlu etkisi, önceki çalışmalarda da kanıtlanmaktadır (Ozsoy ve ark., 2011).

Bu çalışmada, omega 3 ve omega 6 gibi esansiyel yağ asitlerinin Parkinson hastalığı üzerindeki etkilerini 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ile oluşturulan Parkinson modelini kullanarak in vitro olarak inceledik. Araştırmanın amacı, bu yağ asitlerinin Parkinson hastalığı tedavisinde mevcut ilaçlardan daha etkili olup olmadığını ve bu bileşenlerin hastalığın tedavisinde yeni bir umut ışığı olup olmadığını gözlemlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığının Tarihçesi

Parkinson hastalığı, ilk defa 1817 yılında İngiliz doktor James Parkinson tarafından tanımlanmış ve "titrek felç" olarak adlandırılmaktadır. Parkinson, bu hastalığı "An Essay on the Shaking Palsy" (Titreme Felci Üzerine Bir Deneme) adlı makalede yayınlamıştır (Schulz ve ark., 2016). Parkinson, hastalığın idrak yeteneği ve duyular üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını; ancak kas gücünde zayıflama ve vücudun hareketsiz kısımlarında dahi gözlemlenen istemsiz titremeler ve kas gerginliği gibi semptomlarla karakterize olduğunu belirtmektedir. Ayrıca, hastalığın vücudun ön tarafa doğru eğilmesine ve normal yürüme halinden hızlı adım atma eğilimine yol açtığını vurgulamıştır. PH'nin tanımlanmasında kullanılan ilk kriterler arasında istirahat tremoru, bradikinezi/akinezi, dişli çark rijiditesi ve postural refleks bozuklukları yer almaktadır (Parkinson, 2002). 19. yüzyılın sonlarına doğru, yapılan çalışmalar beyin substantia nigra bölgesindeki dopamin üreten nöronların kaybıyla ilişkili önemli sonuçlar elde etmişlerdir (Carmichael ve ark., 2021a; Mor ve Ischiropoulos 2018).

1937 yılında Fransız hekim Jean Marie Charcot, Parkinson hastalığının rijidite, mikrografi ve duyuşal değişiklikler gibi belirtilerini detaylı bir şekilde tanımlayarak hastalık hakkında önemli katkılarda bulunmuştur. Charcot, bu hastalığı ilk tanımlayan kişi olan James Parkinson'un adını kullanarak, hastalığın modern tıptaki adının kalıcı hale gelmesini sağlamıştır (Duvoisin, 1987). 20. yüzyılın ortalarında, PH tedavisinde çığır açan bir gelişme olarak levodopa (L-DOPA) keşfedilmiştir (Andersen ve ark., 2017). Bu ilaç, dopamin eksikliğini gidererek hastaların motor belirtilerini belirgin şekilde iyileştirmektedir (Hwu ve ark., 2021). 21. Yüzyılda ise PH üzerine yapılan araştırmalar hız kazanmış; bu sayede hastalığın mekanizmasının daha iyi anlaşılmasına, yeni ve daha iyi tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine olanak tanınmıştır (Kwakye ve ark., 2017).

2.2. Parkinson Hastalığının Tanımı

Parkinson Hastalığı (PH), Alzheimer Hastalığından (AH) sonra en yaygın görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir (Dorsey ve ark., 2007). İlk kez 1817 yılında Dr. James Parkinson tarafından “shaking palsy” olarak adlandırılmıştır (DeMaagd ve Philip, 2015). PH, orta beyinde yer alan substantia nigra’nın (SN) pars compacta (SNpc) bölgesinde nöromelanin içeren dopaminerjik nöronların %60-80 oranında kaybı ile karakterize edilmektedir. Bu kayıp, dopamin seviyesinin azalmasına yol açar ve diğer striatal yapılarda da dopamin eksikliğine neden olmaktadır (Dauer ve Przedborski 2003).

Parkinson hastalığında santral, otonomik ve periferik sinir sisteminde Lewy cisimcikleri adı verilen α -sinüklein protein birikimleri görülmektedir. Bu cisimcikler, sinir hücrelerini ve sinir hücresi bağlantılarını yok ederek nörotransmitterlerin iletimini durdurmaktadır. Bu durum, bilgi aktarımını kesintiye uğratarak dikkat ile hareket kontrolü gibi işlevlerde bozulmalara neden olmaktadır. Belirgin semptomlar arasında rigid limb (eklemlerde sertlik), istirahat tremoru (kas titremesi) bradikinezi (hareketlerin yavaşlaması), akinezi (hareketsizlik) ve postürel instabilite (dik duramama) yer almaktadır. Hastalığa sahip bireylerin yürüyüşü genellikle hafif öne eğik, ayaklarını sürüyerek ve küçük adımlarla gerçekleşmektedir. Mimikler donuk ve ifadesiz bir görünüm sergilerken, ses monoton ve zayıf bir ton almaktadır. Bunun yanı sıra, hafif düzeyde bilişsel bozukluklar, psikolojik problemler ve depresyon da Parkinson hastalığında yaygın olarak görülmektedir (Olanow ve ark., 2009; Olanow ve Brundin, 2013).

Parkinson hastalığının moleküler mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olsa da, mevcut araştırmalar mitokondriyal ve lizozomal bozukluklar, kalsiyum (Ca) homeostazındaki değişiklikler ve hücrel oksidatif stres hastalığın temel nedenleri arasındadır (Alberio ve ark., 2012; Poewe ve ark., 2017). Dopamin homeostazındaki

bozulma, hücre içinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına yol açar ve bu durum mitokondriyal disfonksiyonla sonuçlanmaktadır. Mitokondriyal fonksiyon kaybı, hücre içindeki oksidatif stresi daha da artırarak hücre hasarı hızlandırmaktadır. Hastalığın patogenezi, tek bir moleküler yolakla açıklanamasa da, hücre patolojilerden sorumlu ana mekanizma olarak α -sinüklein (α -syn) proteininin agregasyonu ve bunun ardından gelişen mitokondriyal işlev kaybı öne sürülmektedir (Surmeier ve ark., 2010). Bununla birlikte, bu patolojik süreçlerle ilişkili olarak ortaya çıkan nöroinflamasyon da önemli bir mekanizma olarak tanımlanmaktadır (Kaur ve ark., 2017).

McGeer ve ark., (1988), post-mortem beyin dokusunda substantia nigra pars compacta'da reaktif mikrogliya hücrelerinin varlığını saptamış ve Parkinson hastalığı patogenezinde nöroinflamasyonun rolüne dikkat çekmiştir. Daha sonraki bir çalışmada, inflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve IL-1 β düzeylerinde belirgin bir artış olduğunu ortaya koymuştur (Wang ve ark., 2015).

Parkinson hastalığında en önemli hipotezlerden biri, serbest radikal artışıdır. Serbest radikallerin oluşması peptidlere, proteinlere, aminoasitlere ve lipidlere zarar vererek protein oksidasyonuna ve lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır (Baraboi, 1989). Nitrik oksit (NO), endotel hücrelerinde, glialarda ve bazı nöronlarda nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla sentezlenmektedir. NOS'un dört farklı enzim izoformu bulunmaktadır: endotel hücrelerinde bulunan eNOS (NOSIII), nöronlarda ve glialarda bulunan nNOS (NOSI), indüklenebilir formu iNOS (NOSII) ve mitokondri iç membranında bulunan mtNOS'tur (Dawson ve Dawson, 1998). NO, sinir sisteminde bir nörotransmitter olarak görev yapmaktadır. Oksijen varlığında nitrit ve nitrat gibi nitrojen türevlerine dönüşerek serbest radikal benzeri davranış sergilemektedir (Gutteridge, 1994). Ayrıca, nitrik oksidin süperoksit ve oksijen radikalleriyle reaksiyona girerek peroksinitrit (ONOO-) oluşturduğu bilinmektedir. ONOO-, metal katalizi olmadan

hidroksil radikali üretebilir ve bu durum oksidatif hasarı artırabilmektedir (Tieu, 2003). NO'nun tiyollerle etkileşimi sonucunda oluşan S-nitrozoglutasyon (GSNO) ise glutatyon'dan daha güçlü bir antioksidan özellik göstererek lipid peroksidasyonunu engelleyebilmektedir (Clancy ve ark., 1994; Rauhala ve ark., 1998).

Parkinson hastalığı modeli üzerinde yapılan çalışmalarda, iNOS ve nNOS aktivitelerinin arttığı, buna karşılık glutasyon seviyelerinin azaldığı gösterilmektedir (Liberatore ve ark., 1999; Siow ve ark., 2013). nNOS ve iNOS inhibitörlerinin kullanımı nörodejenerasyonu azaltıcı etki göstermektedir (Aras ve ark., 2014).

Bu aktivite azalışında nNOS'un farklı rezidülerinden fosforilasyonunun farklı etkilerinin olduğu belirtilmektedir. nNOS farklı enzimler tarafından fosforile olabilmektedir (Bredt ve ark., 1992). Serin 1412'den fosforile olması nNOS aktivitesini artırırken (Adak ve ark., 2001), serin 847'den fosforile olması nNOS aktivitesinin azalmasına neden olmaktadır (Komeima ve ark., 2000).

Oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu, PH'de dopaminerjik sistemin nörodejenerasyonu ile doğrudan ilişkilidir. Beyindeki oksidatif stres, beyinde yüksek konsantrasyonda bulunan DHA'nın lipid peroksidasyon reaksiyonuna yol açmaktadır. Serbest radikaller ve lipid peroksidasyon ürünleri, nöron hasarına neden olabilmektedir. Lipit hasarı ile birlikte mitokondriyal fonksiyon, iyon dengesi ve membran bütünlüğünde bozulma gibi hücre nekrozuna neden olan faktörler meydana gelmektedir (Maes ve ark., 2011). Dokosaheksaenoik asit proinflatuar sitokinlerin inflamasyon etkisini azaltmaktadır. Ayrıca DHA'nın güçlü antiinflatuar etkileri Parkinson hastalarında belirgin olan mikrogial aktivasyonu baskılayarak iltihaplanma süreçlerini azaltmaktadır (Calder, 2010; Lu ve ark., 2013).

Oksidatif stres ve inflamasyon aynı zamanda PH'de görülen nigral hücre hasarına da neden olmaktadır. Deneysel fare modellerinde yapılan çalışmalar, DHA tedavisinin

PH'de nöroprotektif etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca DHA'nın substantia nigra'da kısmen dopaminerjik nöron kaybını önlediği ve az da olsa deneysel PH modelinde beyindeki lipid oksidasyonunda azalma sağladığı görülmektedir (Calon ve Cicchetti, 2008; Whitton, 2007). Beyin dokusundaki temel fosfolipidler DHA ve EPA'dır (Crawford, 1993). DHA'nın nörodejeneratif hastalıkları azalttığı bilinmektedir. Bu bulgular beyin fonksiyonları için önemli olan DHA'nın dışarıdan verildiği durumlarda, nörodejeneratif hastalıklarla mücadelede potansiyel bir destekleyici tedavi unsuru olabileceğini işaret etmektedir (Olson ve ark., 2013).

Parkinson hastasının tipik görünümü Şekil 2.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Parkinson hastasının tipik görünümü

2.3. Epidemiyoloji

Parkinson hastalığının prevalansı, her 100.000 kişide 160 vaka, ortalama insidansı ise her 100,000 kişide 20 vaka olarak bilinmektedir (Myall ve ark., 2017). Hastalık yaşla doğru orantılı artış göstermektedir; 20 ile 80 yaş aralığında ortaya çıksa da, özellikle 65 yaş ve üzerindeki bireylerde insidansı belirgin şekilde yükselmekte, 80 yaş ve üzeridekilerde ise daha da yüksek oranlara ulaşmaktadır. Genellikle 60 ile 65 yaşları

arasında hastalığın ilk belirtileri gözlemlenmektedir (Douglas, 2013). Bu durum, toplumun yaşlanma eğilimiyle bağlantılı olarak, ileri yaştaki bireylerin Parkinson hastalığına daha fazla maruz kaldığını ortaya koymaktadır (Lewis ve ark., 2016).

Parkinson hastalığı, erkeklerde kadınlara kıyasla daha fazla görülmektedir. Yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalar, erkeklerin bu hastalığa yakalanma olasılığının kadınlardan neredeyse iki kat daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır (Pretzer-Aboff ve ark., 2016). Ancak, kadınlarda hastalığın seyrinin daha ağır ve ileri düzeyde olabileceği de ifade edilmektedir (Nicoletti ve ark., 2017). Ayrıca, PH'nin gelişiminde genetik faktörler belirleyici bir rol oynamaktadır. Ailelerinde hastalık öyküsü bulunan bireylerin PH'ye yakalanma riski daha yüksek olarak değerlendirilmektedir (Deng ve ark., 2018).

2.4. Etiyoloji

Parkinson hastalığının nedenleri henüz net bir şekilde belirlenememiş olsa da (Ghanta ve ark., 2017), genetik, çevresel ve nörolojik faktörlerin PH'nin oluşmasında etkili olduğu bildirilmektedir (Nagoshi, 2018).

Ailevi bir özellik gösteren PH'nin ana sebeplerinden birisi genetik yatkınlık olarak bilinmektedir (Lu ve ark., 2014; Yuan ve ark., 2016). PH'ye yakalanma riskini artıran faktörlerden biri de genetik mutasyonlardır. LRRK2, PINK1, Parkin ve SNCA genlerinde meydana gelen mutasyonlar, PH'nin oluşumunda etkilidir. Bu mutasyonlar, dopamin eksikliği ve motor belirtilerin ortaya çıkmasına yol açarak Parkinson hastalığının karakteristik özelliklerini oluşturmaktadır.

- LRRK2 (Leucine-Rich Repeat Kinase 2) genindeki mutasyonlar, Parkinson hastalığının en yaygın genetik nedenlerinden biridir. Bu mutasyonlar, hücre içi sinyal iletim yollarını ve hücrel temizleme süreçlerini etkileyerek nöronların hasar görmesine neden olabilmektedir.

- PINK1 ve Parkin genleri, mitokondriyal fonksiyonların düzenlenmesinde kritik rol oynar. Bu genlerdeki mutasyonlar, mitokondriyal hasar ve hücre ölümüne yol açarak Parkinson hastalığının gelişimine katkıda bulunabilir.
- SNCA (Alpha-Synuclein) geni, Parkinson hastalığının patolojik temelini oluşturan protein olan alfa-sinüklein üretimini düzenlemektedir. Bu proteinin aşırı birikimi, sinir hücrelerinin zarar görmesine ve Parkinson hastalığının ilerlemesine neden olabilmektedir (Lill, 2016).

Parkinson hastalığı vakalarının çoğu çevresel ve genetik faktörlerden kaynaklanmaktadır (Yuan ve ark., 2022). Toksik kimyasallara maruz kalma (pestisitler, herbisitler, ağır metaller (demir, kurşun, çinko gibi), organik çözücüler ve diğer kimyasallar) (Goldman ve ark., 2019) ve ayrıca, kafa travması PH'nin riskini artırabilirken, belirli yaşam tarzı riskin azalmasını sağlayabilmektedir (Harris ve ark., 2013). PH'nin genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Genetik mutasyonlar, PH riskini artırabilse de, hastalığın gelişimine sadece genetik faktörlerin değil, çevresel ve davranışsal faktörlerin de önemli derecede katkı sağladığı bilinmektedir. Belirli genlerdeki tanımlı mutasyonlar vakaların yaklaşık %5-10'unda PH'ye neden olmasına rağmen, bu mutasyonlar Parkinsonlu çoğu insanda yoktur (Goldman ve ark., 2019).

Parkinson hastalığının temel patofizyolojik özelliği, dopaminerjik nöronların kaybıdır. Dopamin beynin substantia nigra (SN) bölgesinde bulunan dopaminerjik nöronlar tarafından üretilmektedir. (Carmichael ve ark., 2021; Isaias ve ark., 2016). Bu nöronların kaybı, PH belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Carmichael ve ark., 2021). Ancak, dopaminerjik nöron kaybının nedenleri henüz net olarak anlaşılamamıştır. Birçok faktör, bu nöronların hasar görmesine yol açabilmektedir. Bu faktörler arasında genetik yatkınlık, çevresel toksinlere maruz kalma, mitokondriyal

disfonksiyon, oksidatif stres ve anormal protein birikimi gibi etmenler yer almaktadır (Kuzumaki ve ark., 2019; Surmeier, 2018).

Oksidatif stres ve inflamasyon, PH'nin patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu iki mekanizma, dopaminerjik nöronların hasar görmesine ve hastalığın ilerlemesine sebep olmaktadır. Hücresel oksidatif stres, hücrelerdeki serbest radikallerin aşırı birikmesi sonucu hasar görmesine ve ölmesine yol açabilir. Ayrıca, nöron kaybı, beyindeki inflamasyon nedeniyle hızlanabilir. Zhang ve ark. (2022) yaptıkları çalışmalarda oksidatif stres ve inflamasyonun Parkinson hastalığının başlangıcı ve ilerlemesindeki kritik rolü olduğunu vurgulamaktadır. Bu mekanizmaların birbirleriyle etkileşerek hastalığın ilerlemesine neden olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stres ve inflamasyonun bu iki sürecin birbirini tetikleyebileceği ve genetik yatkınlıkla birleşerek Parkinson hastalığının gelişimine zemin hazırlayabileceği de öne sürülmektedir.

2.4.1. Genetik Faktörler

Parkinson hastalığının ailesel geçiş gösteren faktörleri, genetik yatkınlığın önemli bir göstergesidir. Bu faktörler genetik araştırmaların ve tedavi stratejilerinin gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ailesel PH, genetik mutasyonların hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynadığı vakalardır ve bu vakalar nesilden nesile aktarılabilmektedir. Ailesel geçiş gösteren vakalar, genetik yatkınlığı olan bireylerde Parkinson hastalığının daha sık görülmesine neden olabilmektedir (Klemann ve ark., 2017; Lanore ve ark., 2023). Ailesel PH, nesilden nesile aktarılabilir (Sun ve ark., 2021). Ailesel geçiş gösteren vakalarda, genel nüfusa göre daha fazla kişinin Parkinson hastalığına yakalanma riski yüksektir (Funayama ve ark., 2023). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda 17'den fazla otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım gen mutasyonu belirlenmiştir (Bonifati ve ark., 2003; Houlden ve Singleton, 2012; Valente ve ark., 2004).

Parkinson hastalığının genetik yatkınlıkla ilişkili bugüne kadar tanımlanan ve PARK adı ile ifade edilen 18 spesifik kromozomal bölge (PARK lokusları) vardır. Bu lokuslar PH'nin genetik temellerini anlamada rol oynar ve hastalığın kalıtsal geçişini incelemek ve tedavi stratejilerini geliştirmede önemlidir. Bu lokuslardan otozomal dominant kalıtımda rol oynayanlar SNCA (PARK1 ve 4), LRRK2 (PARK8) ve VPS35 (PARK17), otozomal resesif kalıttan sorumlu olanlar ise PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7), ATPaz tipi 13A2 (ATP13A2/PARK9) ve Parkin (PARK2)'dir (Houlden ve Singleton, 2012).

2.4.1.1. SNCA

SNCA geni 4. kromozomun 4q21.3 bölgesinde bulunur ve sinir hücrelerinde rol alan α -sinüklein adlı proteini kodlar (Yoon ve ark., 2022). α -syn gen mutasyonları, genellikle 50 yaşından önce başlayan erken başlangıçlı PH ile ilişkilidir (Lerche ve ark., 2020). Parkinson hastalığının nöropatolojik bir özelliği, beyindeki yaygın olarak bulunan küçük bir protein olan α -sinüklein (α -syn), içeren Lewy (body) cisimcikleri (LC) ve Lewy neviritleri (LN) olarak bilinen intrasitoplazmik inklüzyonlardır (Farmer ve ark., 2015). LC yuvarlak, eozinofilik, intrasitoplazmik nöronal inklüzyonlardır (Bendor ve ark., 2013). LC'lerin ana bileşeni olan α -syn, 140 amino asitten oluşan evrimsel olarak oldukça korunmuş bir proteindir ve sinir hücrelerinin işlevlerinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Maitta ve ark., 2011). α -syn genindeki nokta mutasyonlar, nadir görülen otozomal dominant ailesel PH formlarına neden olur ve genellikle hızlı bir şekilde ilerlemektedir (Bendor ve ark., 2013; Farmer ve ark., 2015). In vitro deneyler membran lipid kompozisyonunun α -syn konformasyonunu etkilediğini göstermektedir. α -syn'in konformasyonel değişikliği Lewy patolojisinde kritik olduğu düşünülmektedir (Bendor ve ark., 2013). Bu nedenle nöronal mebranların lipid kompozisyonundaki değişiklikler PH patogenezinde önemli olabilir (Farmer ve ark., 2015).

Lewy cisimciklerinin tam oluşum mekanizması hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır, α -syn davranışındaki değişikliklerin bu süreçte kritik olduğu görölmektedir. α -syn, etkileştii membranlardaki lipid kompozisyonuna bağlı olarak farklı davranır; bu nedenle nöronal zarların değiştirilmiş lipid kompozisyonunun Lewy patolojisine yol açabileceğini varsayılabilir (Hardy ve ark., 2006).

α -syn'in anormal birikimi, dopaminerjik nöronlarda toksik etki yapar ve Lewy cisimcikleri oluşumuna neden olabilmektedir (Betarbet ve ark., 2005). Bu anormal birikimler, Lewy cisimcikleri olarak adlandırılmaktadır. Lewy cisimciklerinin anormal birikmesi, dopamin üreten nöronların ölmesine neden olabilmektedir (Spano ve ark., 2015).

2.4.1.2. LRRK2 (PARK8)

LRRK2 geni, Leucine-Rich Repeat Kinase 2 adlı proteini kodlamaktadır. Bu protein, sinyal iletimi, hücre büyümesi, hücresel otofaji (hücre içi temizlik) ve sitoskeleton düzenlenmesi gibi birçok hücresel süreçte rol oynayan serin/treonin kinaz ailesine ait bir enzimdir (Chen ve Wu, 2018; Xiong ve ark., 2017). Gly2019Ser (G2019S) mutasyonu, LRRK2 genindeki en yaygın mutasyon olup Parkinson hastalığına neden olan en sık görölen otozomal dominant kalıtmı mutasyondur. Bu mutasyon, idiyopatik (nedeni bilinmeyen) PH vakalarında ve otozomal dominant Parkinson hastalığı olan bireylerde sıkça görölmektedir. G2019S mutasyonu, özellikle LRRK2 proteininin kinaz aktivitesini artırmaktadır. Kinaz aktivitesindeki bu artış, proteinlerin fosforilasyon düzeylerini değiştirerek hücresel işlevleri bozarak nörodejenerasyona yol açmaktadır (Tolosa ve ark., 2020).

2.4.1.3. PARK2 (PARKIN)

PARKIN (PARK2), parkin adı verilen bir proteini kodlayan bir gendir. Bu gen, otozomal resesif kalıtım yoluyla erken başlangıçlı Parkinson hastalığı ile

ilişkilendirilmiştir (Klein ve Westenberger, 2012). İnsan genomunda PARK2 geni, kromozom 6'da (6q25.2-q27) bulunmaktadır. Parkin proteini, 465 amino asitten oluşmakta ve çeşitli hücresel süreçlerde önemli rol oynamaktadır (Mizuno, 2020). Parkin mutasyonlarına bağlı PH vakalarının çoğunda Lewy cisimciği bulunmamaktadır (Vila ve Przedborski, 2004).

Parkin işlev kaybı, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres artışı ve hücresel enerji metabolizmasında bozulmalarla ilişkilendirilmiştir. İşlevsiz mitokondrilerin birikimi, hücrede ROS (reaktif oksijen türleri) seviyelerini artırarak apoptoza yol açabilmektedir (Narendra ve ark., 2008). PARKIN proteini, hücresel enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir ve işlevini kaybetmiş mitokondrilerin hücreden temizlenmesini sağlayan mitofaji adı verilen özel bir otofaji sürecinde kritik bir faktördür. Mitofaji, hasarlı mitokondrilerin lizozomlar tarafından parçalanarak hücre sağlığının korunmasını sağlamaktadır (Shin ve ark., 2011).

PARKIN, mitokondriyal biyogenez ve hücresel enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan PGC-1 α adlı transkripsiyonel düzenleyiciyi dolaylı olarak etkilemektedir. PGC-1 α , mitokondriyal genlerin ekspresyonunu artırarak mitokondri sağlığını desteklerken, hücrenin antioksidan savunmalarını güçlendiren mekanizmaları da kontrol etmektedir. PARKIN'in bu düzenleyici üzerindeki etkisi, oksidatif stresin önlenmesi ve mitokondriyal işlevlerin sürdürülebilmesi için hayati önem taşımaktadır (Shin ve ark., 2011).

2.4.1.4. PINK1 (PARK 6)

PINK1 geninin 8 ekzonu vardır ve serin/treonin kinaz aktivitesine sahip bir proteini kodlamaktadır (Klein ve Westenberger, 2012). PINK1, mitokondriyal kalite kontrolü ve mitofaji süreçlerinde kritik bir rol oynayarak hücresel enerji üretimini ve mitokondriyal sağlığı düzenlemektedir. Mitokondriyal disfonksiyon, PH'nin gelişiminde

önemli bir faktör olup, PINK1'in işlev kaybı bu süreçleri bozmaktadır. PINK1 mutasyonları, erken başlangıçlı Parkinson hastalığında en sık görülen ikinci mutasyon türüdür (Bonifati ve ark., 2005). PINK1 mutasyonları, PH'nin genetik temellerinde yer almaktadır. Erken başlangıçlı PH'nin genetik nedenlerinde önemli bir paya sahiptir. PINK1 mutasyonları, genellikle missense (anlamlı) ve nonsense (anlamsız) mutasyonlardır. Bu mutasyonlar; p.Gln129fsX157, p.Pro196Leu, p.Gly309Asp, p.Trp437X, p.Gly440Glu, p.Gln456X olarak tanımlanmaktadır. Bu mutasyonlar genellikle yapısal delesyonlarla ilişkili değildir, ancak PINK1'in bazı ekzonlarında tüm ekzon delesyonları gözlemlenmektedir (Trinh ve Farrer, 2013). Özellikle 4-8., 6-8. ve 7. ekzonlarda tüm ekzon delesyonları tespit edilmektedir (Camargos ve ark., 2009). Bir çalışmada, 170'ten fazla PH olgusunda PINK1'e ait tüm ekzonları kapsayan 60'tan fazla missense ve nonsense mutasyon tanımlanmaktadır. Bu mutasyonlardan en sık görüleni ise 7. ekzondaki p.Gln456X mutasyonudur (Klein ve Westenberger, 2012). PINK1, mitokondriyal zarına hedeflenir ve burada mitokondriyal sağlığın korunmasına yardımcı olmaktadır. Mitokondrilerin işlevsel ve sağlıklı kalması, hücrel enerji üretiminin sürdürülmesi için hayati önem taşımaktadır. PINK1'in işlev kaybı, mitokondriyal disfonksiyona ve bu disfonksiyonun arttığı oksidatif strese yol açmaktadır. Bu durum, özellikle dopaminerjik nöronlarda hücre ölümüne neden olur, bu da Parkinson hastalığının ilerlemesine ve dopaminerjik sistemin bozulmasına neden olmaktadır (Chu, 2010).

2.4.1.5. VSP35 (PARK 17)

VPS35, retromer kompleksi adı verilen hücrel bir yapının kritik bir bileşenidir. Bu kompleks, hücrel proteinlerin endolizozomal taşımayı düzenleyerek hücre içindeki protein dönüşümünü ve homeostazı kontrol etmektedir. VPS35'in düzgün çalışması,

hücredeki zararlı protein birikimlerinin engellenmesinde ve hücrel fonksiyonların korunmasında kritik rol oynamaktadır (Sassone ve ark., 2021).

VPS35'in aktivitesini düzenleyen ilaçlar, retromer kompleksinin işlevini yeniden sağlayarak hücrel protein homeostazını düzeltebilmektedir. Bu düzenleme, özellikle nörodejeneratif hastalıklarda, örneğin Parkinson hastalığında, nöronal dejenerasyonu yavaşlatma potansiyeline sahiptir (Tsika ve ark., 2014). VPS35'in işlev kaybı, dopaminerjik nöronlar üzerinde etkili olur; özellikle dopamin taşıyan veziküllerin düzenlenmesi bozulmaktadır. Bu da dopaminerjik nöronların işlevsel bozukluklarına ve zamanla nöronal ölümüne yol açar, bu da Parkinson hastalığının patogenezi oluşturur (Sassone ve ark., 2021).

2.4.1.6. DJ-1 (PARK7)

PARK7, insan genomunda DJ-1 adıyla bilinen bir geni ifade etmektedir. Bu gen, hücre içinde çeşitli koruyucu fonksiyonlara sahip olan DJ-1 proteinini kodlamaktadır. DJ-1 proteini, oksidatif stresin düzenlenmesinde, mitokondriyal fonksiyonların korunmasında ve hücrel homeostazın sağlanmasında kritik bir rol oynamaktadır. Mitokondrilerde ve sitoplazmada bulunan bu gen, antioksidan özelliği sayesinde hücrel sağlığı desteklemekte ve nöronların hayatta kalmasını sağlamaktadır. DJ-1 proteini, hücreyi serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan bir antioksidan savunma mekanizmasının parçasıdır. DJ-1, mitokondriyal komplekslerin stabilitesini koruyarak enerji üretimini destekler ve mitokondriyal disfonksiyonun önüne geçmektedir. DJ-1, oksidatif stresin neden olduğu hücrel hasara karşı savunma mekanizmalarını etkinleştirmektedir. Anti-apoptotik ve anti-inflamatuvar özellikleri sayesinde hücrel sağlığı desteklemektedir (Solana-Manrique ve ark., 2020). DJ-1 mutasyonları, erken başlangıçlı otozomal resesif PH ile ilişkilendirilmektedir. Bu mutasyonlar DJ-1 proteininin yapısal ve işlevsel bozulmasına yol açabilmektedir. Mutasyonların etkisiyle

DJ-1'in koruyucu fonksiyonunun kaybı, hücre içindeki serbest radikallerin birikmesine ve dopaminerjik nöron hasarına neden olmaktadır. DJ-1 eksikliği, enerji üretiminin azalması ve mitokondriyal sağlığın bozulması ile sonuçlanmaktadır. Bu etkiler, dopamin taşıyan nöronların disfonksiyonuna ve kaybına yol açarak Parkinson hastalığına sebep olabilmektedir. Serbest radikal temizleyiciler ve antioksidan ilaçlar, DJ-1'in koruyucu işlevlerini destekleyebilmektedir. DJ-1 ekspresyonunu artırmaya yönelik gen terapisi yaklaşımları, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada umut vaat etmektedir (Ariga ve ark., 2013; Wilson, 2011).

2.4.1.7. PARK9

PARK9, ATP13A2 genini ifade eden bir lokustur. Bu gen, lizozomal membran proteini ATP13A2'yi kodlamakta ve hücresel iyon homeostazı, lizozomal fonksiyonlar ve toksik madde detoksifikasyonunda kritik bir rol oynamaktadır (Ramirez ve ark., 2006). PARK9 geninde yaklaşık 10 farklı patojenik mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar genellikle homozigot ya da birleşik heterozigot durumlarda görülür ve ATP13A2 proteininin yapısal ve işlevsel bozulmasına yol açmaktadır. Missense mutasyonlar: Phe182Leu, Gly504Arg, Gly877Arg'dır. Bu mutasyonlar protein yapısını değiştirerek fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Çerçeve kayması mutasyonları: 1019GfsX1021'dir. Bu mutasyon proteinin erken durmasına neden olarak işlevselliği engellemektedir. Ekzon delesyonları: 13., 16. ve 22. ekzonlardır. Bunlar yapısal delesyonlar sonucu protein kodlanamaz hale gelmektedir (Klein ve Westenberger, 2012). PARK9 mutasyonları, özellikle bazal gangliada demir birikimine yol açmaktadır. Demir birikimi, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkilidir ve nörodejeneratif süreçleri hızlandırmaktadır (Trinh ve Farrer, 2013).

2.4.2. Çevresel Faktörler

Parkinson hastalığı, nörodejeneratif bir hastalık olup, genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimi sonucu ortaya çıkabilmektedir. Genetik faktörler bireysel duyarlılığı artırırken, çevresel maruziyetler hastalığın tetiklenmesine neden olabilmektedir (Kiebertz ve Wunderle, 2013). Özellikle pestisitlere ve herbisitlere uzun süreli maruziyetin dopaminerjik nöronlarda toksisiteye yol açtığı gösterilmektedir. Özellikle paraquat, rotenon ve maneb gibi kimyasallar Parkinson hastalığı riskini artırmaktadır. Bu maddeler, mitokondriyal disfonksiyona ve oksidatif strese neden olarak dopaminerjik hücre ölümünü tetikleyebilmektedir (Tanner ve ark., 2011). Mangan, kurşun ve cıva gibi ağır metaller maruz kalmak, sinir sistemi üzerinde toksik etkiler oluşturabilmektedir. Bu metaller, oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtı artırarak nörodejenerasyonu hızlandırabilmektedir (Ascherio ve Schwarzschild, 2016). Diyetteki doymuş yağ asitleri ve düşük antioksidan alımı, Parkinson hastalığı riskini artırabilirken, omega-3 yağ asitleri gibi çoklu doymamış yağ asitleri koruyucu bir etki göstermektedir. DHA ve EPA gibi omega-3 yağ asitlerinin nöroinflamasyonu azaltarak dopaminerjik hücrelerin korunmasına yardımcı olabileceğini göstermektedir (Simopoulos, 2002). Kırsal alanlarda yaşayan bireylerde PH insidansı daha yüksektir. Bunun pestisit maruziyeti ve kirli içme suyuna erişim gibi faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ritz ve Yu (2000), kırsal bölgelerde yaşamın PH riskini artırdığını bildirmiştir. İnce partikül madde (PM2.5) ve ozon gibi hava kirleticilere uzun süreli maruziyet, PH riskini artırabilmektedir. Hava kirleticilerinin beyindeki inflamasyonu artırarak dopaminerjik nöron kaybını hızlandırabileceği öne sürülmektedir. Block ve Calderón-Garcidueñas (2009), hava kirliliğinin nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğunu vurgulamıştır. İlginç bir şekilde, sigara içmenin PH riskini azalttığı gösterilmiştir. Bunun nikotinin nöroprotektif etkileri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kafein tüketimi de

dopaminerjik sistem üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle PH riskini azaltıcı bir faktör olarak görülmektedir. Ascherio ve ark. (2001), kafein tüketiminin PH riskini azalttığını bildirmiştir. Kafa travması, PH riskini artırabilmektedir. Travmanın beyindeki inflamasyon ve protein agregasyonunu tetiklediği düşünülmektedir. Goldman ve ark. (2006), kafa travmasının PH ile bağlantılı olduğunu göstermektedir.

2.4.3. Biyokimyasal Teoriler

Parkinson hastalığının en yaygın biyokimyasal teorisi, dopaminerjik sistemin hasar görmesiyle karakterizedir. Bu teori, hastalığın motor semptomlarının altında yatan temel nedenin dopaminerjik nöronların kaybı olduğunu öne sürmektedir (Khodadadian ve ark., 2018). Orta beyinde yer alan SN, dopamin üreten nöronların yoğun olduğu bir bölgedir. PH'de bu nöronların kaybı, dopamin seviyelerinin düşmesine neden olmaktadır (Carmichael ve ark., 2021). Dopamin rezervlerinin tükenmesiyle birlikte hareket kontrolü giderek zorlaşır ve hastalar, bağımsızlıklarını kaybetme noktasına gelebilmektedir (Hwu ve ark., 2021).

Parkinson hastalığının patogenezi sadece dopamin eksikliğiyle sınırlı değildir. Nöroinflamasyon ve oksidatif stres gibi diğer biyokimyasal mekanizmalar da hastalığın ilerlemesinde kritik rol oynamaktadır (Mani ve ark., 2021). Oksidatif stres, hücresel DNA, proteinler ve lipidlere zarar vererek substantia nigra'daki dopamin üreten nöronları doğrudan etkileyebilmektedir (Wu ve ark., 2021). Nöroinflamasyon, Parkinson hastalığında mikrogia adı verilen bağışıklık hücrelerinin aşırı aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Normalde beyin dokusunu koruma görevinde olan mikrogialar, uzun süreli stres veya patolojik uyaranlar karşısında kontrolsüz hale gelebilmektedir. Bu aşırı aktivasyon, proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) artan salınımına yol açmaktadır. Bu sitokinler, sinir hücrelerine zarar vererek nöron kaybını hızlandırmaktadır (Nagatsu ve Sawada, 2005; Hirsch ve Hunot, 2009). Nöron kaybı ve

alfa-sinüklein proteinin birikimi, nöroinflamasyonu daha da artırmaktadır. Alfa-sinüklein birikimi, mikrogliaların inflamatuvar yanıtını daha da artırarak patolojik süreci beslemektedir. Bu durum, beyinde Lewy cisimciklerinin oluşumuna yol açar ve bu yapıların nöronal toksisitesinin Parkinson hastalığındaki önemi büyüktür (Cheatani ve ark., 2023).

Parkinson hastalığının biyokimyasal teorilerinden biri de, protein agregasyonu ve anormal protein birikimidir. Bu teoriye göre, bazı proteinlerin yanlış katlanması ve bir araya gelmesi, hücre içinde anormal birikintilerin oluşmasına yol açmaktadır. PH'nin karakteristik patolojik bulgularından biri olan Lewy cisimcikleri, α -syn'in yanlış katlanması ve birikmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (Takeuchi, 2021). α -sinüklein proteininin normalde nöronal fonksiyonlar için önemli bir rolü olsa da, Parkinson hastalığında bu protein anormal şekilde katlanır ve birikir. Bu anormal agregatlar, hücredeki diğer yapılarla etkileşime girerek, nöronların işlevlerini bozabilir ve bu süreç, zamanla nöron kaybına yol açmaktadır (Mavroeidi ve Xilouri, 2021).

Parkinson hastalığının biyokimyasal teorilerinden biri de mitokondrial disfonksiyondur. Mitokondriler, dopamin üreten nöronların metabolik ihtiyaçlarını karşılamaktadır. Ancak, mitokondriyal fonksiyonlardaki bozulmalar, özellikle dopaminerjik nöronlarda ciddi hasarlara yol açabilmektedir. Nöronlar, mitokondriyal bozukluklar nedeniyle zarar görebilir ve ölebilir (Pizarro-Galleguillos ve ark., 2022).

Mitokondriyal disfonksiyonun yanı sıra, mitokondriyal DNA mutasyonları da PH'de önemli bir rol oynamaktadır. Mitokondriyal DNA'da biriken mutasyonlar, ATP üretimini daha da düşürerek nöronal işlevleri olumsuz etkiler ve hastalığın progresyonunu hızlandırmaktadır (Pizarro-Galleguillos ve ark., 2022).

2.5. Parkinson Tipleri

2.5.1. Primer (İdiyopatik) Parkinsonizm

Bu grup, doğrudan spesifik bir neden olmaksızın gelişen idiyopatik olguları içerir.

☐ Parkinson Hastalığı (PH): En yaygın formdur. Motor semptomlar ve Lewy cisimcikleri ile karakterizedir.

☐ Juvenil Parkinson Hastalığı: 20 yaş altında başlayan, genellikle genetik mutasyonlarla ilişkili olan nadir bir formdur.

2.5.2. Sekoner (Edinsel, Semptomatik) Parkinsonizm

Belirli bir dış etkenin ya da hastalığın sonucu olarak ortaya çıkar.

a) İnfeksiyöz Parkinsonizm:

- ☐ Postensefalitik parkinsonizm
- ☐ Yavaş virüs enfeksiyonları
- ☐ AIDS ilişkili parkinsonizm

b) İlaçlara Bağlı Parkinsonizm:

Dopamin reseptör blokerleri nedeniyle gelişir:

- ☐ **Antipsikotikler:** Haloperidol, risperidon
- ☐ **Antiemetikler:** Metoklopramid
- ☐ Rezerpin, tetrabenazin, flunarizin, alfa metil dopa, lityum

c) Toksinlere Bağlı Parkinsonizm:

- Kimyasal ajanlar: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP), Karbon monoksit (CO)
- Metaller: Mangan (Mn), Civa (Hg)
- Alkol ve çözücüler: Metanol, Etanol

d) Vasküler Parkinsonizm:

- Multiinfarkt demans

- Binswanger hastalığı
- e) Travmatik Parkinsonizm:
- Boksör ensefalopatisi
- f) Hipoksi:
- Beyin oksijen yetersizliği nedeniyle oluşan nöronal hasar.
- g) Metabolik Parkinsonizm:
- Paratiroid hastalıkları
 - Hipotiroidi
 - Hepatoserebral dejenerasyon
- h) Strüktürel Parkinsonizm:
- Beyin tümörleri
 - Normal basınçlı hidrocefali
 - Siringomezensefali

2.5.3. Parkinson Artı Sendromlar

Bu sendromlar, parkinsonizm belirtilerine ek olarak atipik klinik özellikler gösterir.

- Progresif Supranükleer Paralizi (PSP): Göz hareketlerinde bozukluk ve postural instabilite görülür.
- Kortiko-Bazal Dejenerasyon: Asimetrik motor semptomlar ve kortikal işlev bozuklukları ile karakterizedir.
- Multisistem Atrofi (MSA): Otonomik disfonksiyon, serebellar ataksi ve parkinsonizm kombinasyonu içerir.
- Guam'ın Parkinsonizm-ALS-Demens Kompleksi
- Lewy Cisimcikli Demans: Parkinsonizm ile birlikte demans görülür.

2.5.4. Heredodejeneratif Parkinsonizm

Genetik geçişli nörodejeneratif hastalıkların bir parçası olarak parkinsonizm bulguları ortaya çıkar.

- Huntington Hastalığı
- Wilson Hastalığı (Bakır metabolizması bozukluğu)
- Haller-Vorden-Spatz Hastalığı (NBIA): Beyinde demir birikimi ile karakterizedir.
- Familyal Olivopontoserebellar Atrofi
- Fahr Hastalığı: Beyinde kalsiyum birikimi ile ilişkilidir.
- Seroid-Lipofuksinoz: Lizozomal depo hastalıkları.
- Gerstmann-Straussler-Scheinker Hastalığı (Prion hastalıkları)
- Otozomal Dominant Serebellar Ataksiler

2.6. Parkinson Hastalığının Klinik Belirtileri

Parkinson hastalığı, motor ve motor olmayan belirtilerin bir arada görüldüğü, karmaşık yapıya sahip nörodejeneratif bir hastalıktır. Motor semptomlar arasında istirahat halindeyken ortaya çıkan titreme (tremor), kas sertliği (rijidite), hareketlerin yavaşlaması (bradikinezi veya akinezi) ve duruş bozukluğuna bağlı dengesizlik (postüral instabilite) yer almaktadır (Kobayashi, 2023). Buna karşılık, motor olmayan semptomlar, ruh hali değişiklikleri, bilişsel işlev kaybı, uyku düzeninin bozulması, koku duyusunda azalma, otonom sinir sistemi disfonksiyonları, mide-bağırsak problemleri, görsel halüsinasyonlar ve diğer nöropsikiyatrik rahatsızlıkları içermektedir (Church, 2021).

Parkinson hastalığının tanısı, klinik bulgulara dayanarak konulmaktadır (De Virgilio ve ark., 2016). Hastalığın teşhisi, motor ve motor olmayan semptomların varlığına bağlıdır (Mu ve ark., 2017). Bu semptomların hafifletilmesi için tedavi, birden fazla yaklaşımları içermektedir (Dalton ve ark., 2023). Parkinson hastalığı, hastanın yaşam

kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir durumdur (Lauretani ve ark., 2023). Bu nedenle, Parkinson hastalığına yönelik yapılan araştırmalar, daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (Padmakumar ve ark., 2022).

2.6.1. Motor Belirtiler

Parkinson hastalığının en belirgin özellikleri dopamin eksikliği nedeniyle ortaya çıkan motor semptomlarıdır (Kobayashi, 2023).

İstirahat tremoru: Tekrarlayan kas kasılmaları sonucu vücut parçalarının ritmik ve istemsiz hareketler sergilemesi olarak tanımlanmaktadır (Elble ve Mcnames, 2016; Helmich ve Dirkx, 2017). Bu durum, Parkinson hastalığında en sık görülen semptomlardan biri olup hastaların %70'inden fazlasında gözlemlenmektedir (Özbayrak, 2021). Parkinson tremoru istirahat halinde ortaya çıkar ve hareket sırasında azalma veya kaybolma eğilimindedir. Hastalık çoğunlukla ellerde başlayan hafif bir titreme ile kendini belli etmektedir. İlerleyen dönemlerde yüz, kollar ve bacak kaslarına yayılabilir (Leodori ve ark., 2020). Tremor, hastaların günlük yaşam aktivitelerini önemli ölçüde etkileyebilir: örneğin; yüz yıkama, yemek yeme, yazı yazma, yürüme gibi temel işlevleri yerine getirmede zorlanır. Bu durum, hastaların toplum içinde kaygı ve stres yaşamasına yol açar ve tremorun şiddetini artırabilir (Fahn ve Jankovic, 2007).

Bradikinezi: Hareketlerde yavaşlama anlamına gelir ve PH'nin en belirgin klinik özelliğidir. Her hastada görülen bu bulgu, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir (Berardelli ve ark., 2001; Weintraub ve ark., 2008). Hastalar basit görevleri gerçekleştirmek için daha fazla zaman ve çaba harcarlar (Braak ve ark., 2003). Hastalara yemek yeme, giyinme, yazı yazma gibi aktiviteler bile zorlayıcı hale gelir (Caligiuri ve ark., 2019). Hastalarda harekete başlamada gecikme (örneğin yürümeye başlama), bir hareketten diğerine geçişte zorluk, aynı anda birden fazla hareketi yapabilme yetisinde azalma görülmektedir (Yalman ve Şen, 2011). Muayenede maske

yüz (mimiklerde azalma), hipofonik (zor anlaşılan konuşma), ardışık veya tekrarlayıcı hareketleri başlatma ve sürdürmede güçlük, hareketlerin yavaşlaması, beceriksizlik ve amplitüdde azalma (hareket genişliğinde küçülme) ve hareketlerde değişkenlik şeklinde kendini gösterir. Ekstremiteler (kol-bacak) bulguları genellikle asimetrik başlar ve ilerler (Ertan, 2005).

Rijidite: Pasif harekete karşı olan bu dirençtir ve agonist ve antagonist kaslarda eşzamanlı olarak tonusun artması sonucu ortaya çıkmaktadır. Rijidite PH'de oldukça yaygındır ve hastaların %90'dan fazlasında görülmektedir (Weintraub ve ark., 2008). Rijidite genellikle ağrıya neden olabilir. Omuz ağrısı PH'de yaygın olarak görülen belirtilerinden birisidir (Stamey ve Jankovic, 2007). Rijidite hem proksimalde (boyun, omuzlar, kalçalar) hem de distalde (bilekler ve ayak bilekleri) gerginlik ve sertlik hissi ile kendini göstermektedir (Riley ve ark., 1989).

Postüral instabilite: Parkinson hastalığında kişinin vücut pozisyonunu korumasını sağlayan postüral reflekslerin bozulması veya kaybıyla ortaya çıkan bir durumdur (Jankovic, 2008). Bu semptom, PH'nin en az görülen, ancak yaşamsal fonksiyonları en fazla etkileyen klinik özelliklerinden biridir (Jankovic, 2003). Denge kaybı, özellikle geriye doğru düşmeler Parkinson hastalarında sıkça görülmektedir (Boonstra ve ark., 2008). Denge kaybı genellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde ortaya çıkmaktadır (Bonnet ve ark., 1987). Postüral instabilite, dopaminerjik tedaviye en az yanıt veren semptomdur (Apaydın, 1999).

İleri yaş grubundaki Parkinson hastalarının yaklaşık %70'inde postüral instabilite (duruş dengesizliği) görülmektedir. Bu durum, genellikle oturma pozisyonundan ayağa kalkarken denge kaybı ve sallanma eğilimi ile kendini göstermektedir. Postüral instabilitenin teşhisi ve şiddetinin belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biri "çekme (pull) testi"dir. Bu test, hastanın denge reflekslerini değerlendirmek amacıyla

yapılır. Test sırasında hekim, hastanın arkasında durur ve omuzlarından hızlıca geriye doğru çeker. Eğer hasta dengeyi sağlamak için iki adımdan fazla atar ya da hekimin desteği olmadan düşerse test pozitif olarak değerlendirilmektedir.

Postüral instabilitenin şiddeti ise üç dereceye ayrılır:

- Orta derece: Hasta geriye doğru belirgin bir sendeleme hareketi yapar.
- Şiddetli derece: Hasta, muayene sırasında hekim tarafından desteklenmezse düşer.
- İleri derece: Postüral reflekslerin tamamen kaybı nedeniyle hasta desteksiz ayakta duramaz ve kolayca düşer.

Postüral instabilite, Parkinson Hastalığı'nda hem tanı hem de hasta yönetimi açısından önemli bir semptomdur. Dopamin replasman tedavisine dirençli olması, bu semptomu yönetmede alternatif tedavi ve rehabilitasyon yöntemlerini gerekli kılmaktadır. Ayrıca, çekme testi gibi klinik değerlendirme yöntemleriyle hastalığın evresine yönelik bilgi elde edilir ve düşme riskini azaltmaya yönelik önlemler alınabilir (Foreman ve ark., 2011 ;Kimmell ve ark., 2015).

2.6.2. Motor Olmayan Belirtiler

PH, motor belirtilerin yanı sıra, sıklıkla motor olmayan belirtilerle de kendini gösterir. Shulman ve ark. (2001) yılında yaptığı bir araştırmaya göre, demans olmayan Parkinson hastalarında dahi bu motor olmayan bozukluklar yaygın olarak görülmektedir. Bu belirtiler, hastaların günlük yaşamlarını olumsuz yönde etkileyerek yaşam kalitesini düşürebilmektedir (Weerasinghe-Mudiyanselage ve ark., 2023).

Parkinson hastalığında motor belirtilerin yanı sıra, anksiyete, depresyon, psikoz, demans, bradifreni (zihinsel yavaşlama), siyalore (tükürük artışı), vizyospasyal defisitler (görsel bozukluklar), uyku bozuklukları, koku alma bozuklukları, dizartri (motor konuşma bozukluğu), palilali (aynı cümle veya kelimenin tekrarı), disfaji (yutma

güçlüğü), aşırı terleme, miksiyon ve defekasyon problemleri), kramp, parestezi (karıncalanma), ağrı gibi duyuşal belirtiler, distoniler (istemsiz kas spazmları) ve sebore (saç derisinde kabuklanma) gibi çeşitli nörolojik ve fizyolojik bozukluklar sıklıkla gözlemlenir (Thanvi ve ark., 2003). Eğer bu belirtiler tedavi edilmezse, hastanın genel sağlık durumu giderek kötüleşebilir ve yaşam kalitesi daha da bozulabilmektedir (Javidnia ve ark., 2020).

Parkinson hastalığında uyku düzensizlikleri, gece uykusuzlukları ve gündüz aşırı uyuma gibi belirtiler oldukça yaygındır. Parkinson hastalığı ile sık görülen depresyon, insomniya (uyuyamama) gibi uyku bozukluklarına yol açabilir ve tedavi için kullanılan ilaçlar da uykuyu olumsuz etkileyebilir. Gündüzleri aşırı uyku, hastalığın ileri evrelerinde Parkinson hastalarının %15'inde görülmektedir (Espeso ve Wick 2023). Ayrıca, düşük kan basıncı, cilt problemleri ve kabızlık gibi diğer motor olmayan belirtiler de Parkinson hastalığına özgüdür (Fayyaz ve ark., 2018). Motor olmayan belirtiler, tedavinin etkili olabilmesi için göz önünde bulundurulması gereken önemli faktörlerdir (Leta ve ark., 2021). Ancak, bu belirtiler motor semptomlar kadar belirgin olmadığı için hastalar ve uzmanlar tarafından fark edilmemektedir (Todorova ve ark., 2014). Bu nedenle, Parkinson hastalığının tanı ve tedavi süreçlerinde motor olmayan belirtilerin de dikkatle değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Gonçalves ve ark., 2022).

2.7. Parkinson Hastalığı Tanı Kriterleri

Parkinson hastalığının tanısına yönelik kriterler, yıllar içinde önemli ölçüde gelişmiştir. Günümüzde, en yaygın kullanılan tanı kriterleri, 1980'lerin sonlarında Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Topluluğu Beyin Bankası tarafından oluşturulan klinik kriterlerdir. Bu kriterler, Parkinson hastalığı tanısının konulabilmesi için temel bir bulgu olarak bradikineziyi (hareketlerin yavaşlaması) öne çıkarır. Bradikineziye ek olarak, rijidite (kasların sertliği), istirahat sırasında ortaya çıkan tremor (titreme) ya da

postural instabilite (duruş dengesizliği) belirtilerinden en az birinin mevcut olması gerekir. Ayrıca, tanının doğrulanabilmesi için dışlayıcı kriterlerin bulunmaması ve en az üç veya daha fazla klinik belirtinin tespit edilmesi gerektiği ifade edilmektedir (Zhang ve ark., 2006).

Parkinson hastalığının klinik tanısında kesin bir laboratuvar testi mevcut değildir; tanı, hastanın öyküsü ve fiziksel muayene bulgularına dayanarak konur. Hastanın kullandığı ilaçların değerlendirilmesi ve klinik detaylarının öğrenilmesi, tanı sürecinde kritik bir rol oynamaktadır. Bunun yanında, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri, Parkinson hastalığını atipik parkinsonizm ve sekonder parkinsonizmden ayırt etmek için kullanılmaktadır. Ayrıca, fluorodopa pozitron emisyon tomografisi (F-PET), dopamin tutulumunun striatunda azaldığını ve dopaminerjik sinir uçlarında F-dopa alımında düşüş olduğunu göstermektedir. Dopamin taşıyıcılarını (DAT) belirlemek için kullanılan radyoglikanlarla yapılan DAT-SPECT yöntemi de, Parkinson hastalığının ayırıcı tanısında etkili bir tanı aracı olarak öne çıkmaktadır (Kaya ve Soyukibar, 2022).

Hastaların çoğunda belirtiler genellikle vücudun bir yarısında, sıklıkla bir ekstremitede başlamaktadır. Zamanla karşı beden yarısında da belirtiler görülebilir, ancak ilk tutulan tarafta belirtiler daha belirgin ve asimetrik bir şekilde dikkat çekmektedir. PH'nin başlangıç aşamasında motor olmayan bulguların varlığı, tanıyı zorlaştırabilir. Birçok hasta başlangıçta tremor (titreme) ile karşılaşsa da, tremorsuz başlayan hastalarda, erken evredeki Parkinsonian semptomlar genellikle basit artrit, bursit, depresyon, normal yaşlanma, Alzheimer hastalığı veya inme gibi durumlarla karıştırılabilir (Çakmur, 2011). Kesin Parkinson hastalığı tanısı için, 1992 yılında oluşturulan Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası'nın tanı kriterleri günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (Bulut, 2016). Ayrıca, 2015 yılında Hareket Bozuklukları Cemiyeti

tarafından PH için yeni tanı kriterleri tanımlanmıştır. Bu yeni kriterlere göre, ana bulgulardan postüral instabilite çıkarılmış ve bradikineziye rijidite ya da tremor gibi motor belirtilerden en az birinin eşlik etmesi gerektiği belirtilmiştir (Berg ve ark., 2014; Berg ve ark., 2015; Postuma ve ark., 2015). Hoehn and Yahr skalası, hastalığın progresyonunu ve hasta gruplarının hastalık derecelerini karşılaştırmak için kullanılmakta olup, evre 0 (hastalık bulgusu yok) ile evre 5 (tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlılık) arasında derecelendirilir. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ) ise, hastalığın motor bulgularını, mental ve emosyonel durumunu, günlük yaşam aktivitelerini ve tedaviye bağlı komplikasyonları değerlendirmek amacıyla en sık kullanılan ölçektir (Opara ve ark., 2017).

2.8. Parkinson Hastalığının Farmakolojik (Cerrahi) Tedavisi

Parkinson hastalığının farmakolojik tedavisi, hem motor hem de motor olmayan semptomların hafifletilmesi prensibine dayanır. Motor semptomların tedavisinde ana strateji, dopamin düzeylerinin artırılması, dopamin etkisinin taklit edilmesi veya dopamin metabolizmasının azaltılması üzerine yoğunlaşmaktadır. Parkinson hastalığının farmakolojik tedavisi klinikte genellikle 6 farklı grupta sınıflandırılmaktadır (Armstrong ve Okun, 2020; Silva ve ark., 2021). Bu tedavi yöntemleri, hastaların yaşam kalitesini artırmayı ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı hedeflemektedir.

2.8.1. Levodopa (L-DOPA)

Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan en etkili ve yaygın ilaçlardan biri olan Levodopa (L-3,4-dihidroksi-fenilalanin), dopaminin biyokimyasal öncüsüdür. Parkinson hastalarında, beyindeki dopamin üreten nigral nöronların kaybı nedeniyle dopamin seviyelerinde azalma meydana gelmektedir. Dopamin seviyesindeki bu azalma, Parkinson hastalığının temel belirtilerinin sebeplerinden biri olarak kabul edilmektedir. Levodopa, dopamin seviyelerinin artmasını sağlayarak motor semptomları hafifletmeyi

amaçlamaktadır (Ruz ve ark., 2020). Levodopa, beyindeki dopamin sentezinde önemli bir ara ürün olarak işlev görür ve dopa dekarboksilaz enzimi ile birleşerek dopamine dönüşür. Böylece beyindeki dopamin seviyeleri artar ve Parkinson hastalığına bağlı semptomlar hafifler. Dopamin agonistleri, beyindeki dopamin reseptörlerini uyarak dopaminin etkisini taklit etmektedir. Bromokriptin, pramipeksol ve ropinirol gibi ilaçlar dopamin agonistleri arasında yer almakta ve Parkinson hastalığının motor semptomlarının tedavisinde etkili olabilmektedir. Bu ilaçlar, Levodopa ile birlikte veya tek başına kullanılarak hastanın durumuna ve doktor kontrolüne bağlı olarak belirlenmelidir (Çakmur, 2011).

Dopamin, kan-beyin bariyerini geçemediği için, beyinde dopamin üretimini artırmak adına L-DOPA, dopaminin prekürsörü olarak kullanılmaktadır. Sindirim sistemi tarafından hızla emilen L-DOPA, kan-beyin bariyerini geçip merkezi sinir sistemine ulaşır ve burada dopamin üretimini artırmaktadır. Bu özelliği sayesinde L-DOPA, Parkinson hastalığının tedavisinde antiparkinson ilaçlar arasında terapötik etkinliği en yüksek olan ilaç olarak kabul edilmektedir (Agarwal ve ark., 2016; Malmlöf ve ark., 2015).

Levodopa, Parkinson hastalığında semptomatik etkisini beyinde dopamine dönüşerek göstermektedir. Ancak, levodopa'nın periferde dopamine dönüşmesini engellemek için benserazid ve karbidopa gibi dopa dekarboksilaz inhibitörleri ile birlikte kullanılmaktadır. Bu inhibitörler, kan-beyin bariyerini geçemedikleri için levodopa'nın periferde dopamine dönüşme oranını düşürür ve böylece levodopa'nın beyne geçişini artırır. Bu mekanizma, levodopa'nın periferik dokularda dopamine dönüşümünü önleyerek dopaminin beyne daha etkin bir şekilde ulaşmasını sağlamaktadır. Sonuç olarak, dolaşımdaki dopaminden kaynaklanan yan etkiler ortadan kalkar ve dopaminin

beyin içindeki dağılım etkinliği artar. Klinikte, levodopa ile karbidopa kombinasyonları içeren preparatlar sıklıkla kullanılmaktadır (Walton-Hadlock, 2005).

Parkinson hastalığı tedavisinde levodopa, genellikle semptomların hafif olduğu ve diğer tedavi yöntemleriyle kontrol edilebildiği durumlarda tercih edilmez. Bunun temel nedeni, levodopanın etkinliğinin zamanla azalabilmesidir; özellikle tedaviye başladıktan 3-5 yıl sonra ilacın sağladığı klinik fayda belirgin şekilde düşebilir. Tedavinin ilk yılından itibaren, bazı hastalarda bir dozun etkisi bitmeden diğerine geçilememesi nedeniyle "doz sonu fenomeni" (wearing off) olarak adlandırılan durumlar ortaya çıkabilmektedir. Bu dönemi takiben, beklenmedik anlarda "on" (iyi) ve "off" (kötü) dönemleri arasında dalgalanmalar yaşanır. Bu dalgalanma hali, "on-off fenomeni" olarak bilinir ve tedavi yönetiminde önemli bir zorluk oluşturur. Doz sonu akinezi, on-off fenomenine göre daha erken başlar ve daha sık görülür. Bu durum, levodopa dozunun etkinlik süresinin sonlarına doğru, plazma seviyesinin düşmeye başlamasıyla birlikte hastalık belirtilerinin (tremor, rijidite, akinezi) geri dönmesidir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte her bir dozdan sonra bu durum daha erken ortaya çıkabilir. Doz sonu akinezisini önlemek için levodopa dozunun azaltılması ve doz aralığının kısaltılması uygulanabilir (Ahlskog ve Muenter, 2001; Aminoff, 2014; Kayaalp ve Dalkara, 2012).

On-off fenomeni, tedaviye devam edilmesine rağmen, belirsiz zamanlarda ilacın etkinliğinin kısa süreliğine kaybolmasıyla kendini göstermektedir. Bu olayın ne zaman ortaya çıkacağı tahmin edilemez. On-off fenomeninin nedeni, striatumdaki sağlıklı nöronların azalması ve dopamin tutma ve depolama kapasitesinin düşmesiyle, striatuma dopamin seviyesinin geniş dalgalanmalara neden olmasıdır. On-off fenomeninin önlenmesi için levodopa dozunun azaltılması, doz aralığının kısaltılması, ilacın geçici olarak kesilmesi, levodopa ile enzim inhibitörlerinin kombine kullanılması, bromokriptin,

amantadin, selejilin veya antikolinerjik ilaçların eklenmesi ve düşük proteinli diyet gibi yöntemler uygulanabilir (Aminoff, 2014; Kayaalp ve Dalkara, 2012).

2.8.2. Dopamin Reseptör Agonistleri

Dopamin reseptör agonistleri, beyindeki dopamin reseptörlerini doğrudan uyararak, Parkinson hastalığında dopamin eksikliğini telafi etmeye yardımcı olan ilaçlardır. Bu ilaçlar, dopamin yerine geçerek reseptörleri aktive etmekte ve motor semptomların tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Dopamin reseptör agonistleri, Parkinson hastalığı belirtilerini hafifletmek için genellikle levodopa ile birlikte veya tek başına kullanılabilirler. Başlıca dopamin reseptör agonistleri, ergot türevleri (bromokriptin, cabergoline) ve non-ergot türevleri (pramipeksol, ropinirol, rotigotin ve apomorfin) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Kolacheva ve ark., 2022; Neumann ve ark., 2023; Simms ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2023).

Parkinson hastalığının erken evrelerinde farmakolojik tedavi gerektiğinde, genellikle dopamin reseptör agonistleri, levodopadan önce tercih edilmektedir. Bu ilaçlar, hastalığın ilerleyen dönemlerinde levodopa ile kombine edilerek de etkili bir şekilde kullanılabilir. Bu ilaçların yan etkileri arasında iştahsızlık, bulantı, kusma, özofajit, postüral hipotansiyon, aritmi, diskinezi, halüsinasyon, delüzyon ve konfüzyon bulunmaktadır. Bu ilaçlarla tedaviye genellikle düşük dozlarla başlanır ve doz, en az bir hafta aralıklarla alınan yanıtlara göre kademeli olarak artırılır. Tedavi sonlandırılacağı zaman, dozun en az bir hafta boyunca kademeli olarak azaltılması önerilmektedir; ilaç aniden kesilmemelidir (Kayaalp ve Dalkara, 2012).

Dopamin agonistlerinin uzun süreli kullanımı, ilaca tolerans gelişimine ve yan etkilere neden olabilmektedir. Bu durum, tedavinin etkinliğini sınırlayabilir ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Yan etkileri azaltmak ve ilaca karşı gelişen toleransı kontrol altında tutmak için, dopamin agonistleriyle ilgili daha fazla klinik

araştırma yapılması gerekmektedir. Bu tür çalışmalar, ilaç dozlarının optimize edilmesi, kombinasyon tedavilerinin etkinliği ve yan etkilerin önlenmesine yönelik yeni stratejiler geliştirilmesine katkı sağlayabilmektedir (Khanam ve Siddique, 2018).

2.8.3. Monoamin Oksidaz (MAO) İnhibitörleri

Monoamin oksidaz (MAO), A ve B tipi olmak üzere iki formda bulunmaktadır. MAO-A, esas olarak serotonin, adrenalin ve noradrenalinin metabolizmasında rol oynarken; MAO-B, dopaminin metabolizmasından sorumlu bir enzimdir. MAO-B inhibitörleri, dopaminin yıkımını engelleyerek dopamin seviyelerini artırmaktadır. Bu grupta yer alan ilaçlardan selegilin ve rasagilin, PH'nin hem erken hem de ileri evrelerinde etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (Silva ve ark., 2021).

Dopamin, serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin yıkımı, MAO-B enzimi tarafından gerçekleştirilmektedir (Saka, 2017). Parkinson hastalığında dopaminin yıkımını azaltmak amacıyla, MAO-B inhibitörleri kullanılarak bu enzimin aktivitesi baskılanmaktadır. Bu mekanizma, dopamin seviyelerinin yükselmesini sağlayarak hastalığa bağlı motor ve diğer belirtilerin hafifletilmesine katkıda bulunmaktadır (Finberg, 2019). MAO-B inhibitörleri, selektif ve neselektif olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Selegilin gibi selektif inhibitörler yalnızca MAO-B enzimi üzerinde etkili olurken, rasagilin gibi neselektif inhibitörler hem MAO-A hem de MAO-B enzimlerini etkilemektedir. Bu farklılık, inhibitörlerin farmakolojik profili ve kullanım alanlarında belirleyici bir rol oynamaktadır (Kakish ve ark., 2015).

MAO-B inhibitörleri, PH hastalığı tedavisinde tek başına ya da L-DOPA ile kombinasyon halinde kullanılabilir. L-DOPA, dopamin eksikliğini gidermek için tercih edilen bir tedavi seçeneğidir; ancak, L-DOPA'nın uzun süreli kullanımında motor dalgalanmalar ve diskinezi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu sorunları azaltmak ve tedavinin etkinliğini artırmak amacıyla MAO-B inhibitörleri

kullanılmaktadır. MAO-B inhibitörleri, dopaminin beyin içinde daha uzun süre aktif kalmasını sağlayarak dopamin seviyelerini yükseltmektedir. L-DOPA ile birlikte kullanıldığında, L-DOPA'nın daha düşük dozlarda etkili olmasını sağlayarak yan etkilerin azalmasına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, kombine tedaviyle motor semptomlar daha iyi kontrol altına alınabilir ve tedaviye bağlı dalgalı yanıtlar en aza indirilebilmektedir. Bu nedenle, MAO-B inhibitörleri Parkinson hastalığında etkili bir destekleyici tedavi seçeneğidir (Lees ve ark., 2023).

2.8.4. Amantadin

Amantadin, ilk olarak antiviral bir ilaç olarak geliştirilmiş olsa da, dopamin sistemi üzerindeki etkileri sayesinde PH' de motor semptomların kontrolünde etkili olduğu keşfedilmiştir (Sawada ve ark., 2010). Amantadin, dopamin salınımını artırarak ve dopamin geri alımını inhibe ederek dopamin aktivitesini güçlendirir. Ayrıca, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir, bu da glutamatın aşırı uyarıcı etkilerini baskılamaktadır. NMDA reseptör antagonizması, Parkinson hastalığında görülen motor dalgalanmalar ve diskinezilerin hafifletilmesine katkıda bulunur. Amantadin, Parkinson hastalığının motor belirtilerini iyileştirmek için yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır ve özellikle levodopa tedavisine yanıt vermeyen veya motor komplikasyonları olan hastalarda tercih edilmektedir. Levodopa'nın etkisinin süresini uzatarak motor dengesizlikleri ve diskinezileri azaltabilmektedir. Ayrıca, amantadin motor olmayan belirtileri de iyileştirmeye yardımcı olmaktadır (Poewe ve Mahlknecht, 2020). Bununla birlikte, amantadin kullanımının bazı yan etkileri bulunmaktadır. Bunlar arasında uykusuzluk, baş ağrısı, halüsinasyonlar, baş dönmesi, periferik ödem ve konvülsiyonlar yer almaktadır (Maharani ve ark., 2019).

2.8.5. Antikolinerjik ve Antihistaminik İlaçlar

Antikolinerjik ilaçlar, Parkinson hastalığında dopamin seviyesindeki azalma nedeniyle oluşan kolinerjik sistemin aşırı aktivitesini baskılamak için kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, kolinerjik reseptörleri bloke ederek asetilkolin etkilerini azaltır ve Parkinson hastalarında görülen tremor, rijidite gibi motor semptomların iyileştirilmesine yardımcı olmaktadır (Lertxundi ve ark., 2013; Saitoh ve Takahashi, 2023).

Antikolinerjik ilaçların yan etkileri arasında idrar tutamama, ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme, uyuşukluk, halüsinasyonlar ve hafıza sorunları yer almaktadır. Bu semptomlar, özellikle yaşlı Parkinson hastalarında daha yaygın görülmektedir. Antikolinerjik ilaçların etkinliği kişiden kişiye değişebilir (Hilmer ve Gnjdic, 2022).

Yaşlı hastalar için antikolinerjik ilaçların yan etkilerine dayanmak zor olabilir. Bu nedenle, antihistaminik ilaçlar, antikolinerjiklerin yan etkilerini tolere edemeyen yaşlı hastalarda tercih edilmektedir. Ayrıca, antihistaminik ilaçların sedatif etkisi, uykusuzluk ve anksiyete gibi sorunlara da iyi gelmektedir (Kayaalp ve Dalkara, 2012).

2.8.6. Derin Beyin Stimülasyonu (DBS)

Derin beyin stimülasyonu, subtalamik nükleus, globus pallidus internus ve thalamus gibi subkortikal yapıları hedef alan bir tedavi yöntemidir (Elkouzi ve ark., 2019). Parkinson hastalığında en sık uygulanan yöntem, subtalamik nükleusa uygulanan derin beyin stimülasyonudur (Yiğit ve Arıcıoğlu, 2015).

Derin beyin stimülasyonu, elektrik akımını iyi ileten metal parçaların beynin hareketli bölgelerine yerleştirilerek beyin pili yardımıyla beynin uyarılması işlemidir. Beyin pili, dopamin eksikliği nedeniyle fazla çalışmaya başlayan beyin bölgelerinin kontrolünü sağlayan elektronik bir cihazdır (Chu ve ark., 2022). Bu yöntem, Parkinson hastalığının motor dalgalanmaları, tremor ve diskinezi gibi semptomlarının kontrolünde etkili bir tedavi seçeneği sunmaktadır (Yiğit ve Arıcıoğlu, 2015).

Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde hasta seçimi, tedavi başarısını doğrudan etkileyen en önemli faktördür. Hastalığın ilk 3-4 yılı, DBS için uygun değildir, çünkü bu dönemde ilaç tedavisinden iyi yanıt alınır ve diğer bazı nörodejeneratif hastalıklar, erken dönemde Parkinson hastalığının bulgularıyla başlayabilir. Bununla birlikte, dopamin yanıtının azaldığı geç veya terminal dönemlerde cerrahi müdahaleler genellikle iyi sonuç vermemektedir. Ayrıca, ileri yaş (70 ve üzeri), orta veya ileri derecede demansı ve primer psikozu olan hastalar DBS için uygun değildir (Savaş ve Akbostancı, 2014). Derin beyin stimülasyonu, levodopa tedavisine yeterli yanıt vermeyen veya tedaviye bağlı olarak diskinezi, tremor ya da motor dalgalanmalar gibi komplikasyonlar geliştiren ileri evre Parkinson hastalarında kullanılan bir tedavi yöntemidir (Lee ve ark., 2018).

Derin beyin stimülasyonu, genellikle anestezi altında, ileri görüntüleme tekniklerinden faydalanılarak elektrotların belirli hedef beyin bölgelerine yerleştirilmesiyle gerçekleştirilir. Parkinson hastalığının semptomlarını iyileştirmek amacıyla en sık hedef alınan bölgeler subtalamik nükleus ve globus pallidus internus gibi yapılardır. Elektrotlar yerleştirildikten sonra, hastanın motor belirtilere en iyi yanıt verecek stimülasyon parametreleri belirlenir. Daha sonra elektrotların konumları ve stimülasyon ayarları dikkatle ayarlanarak motor kontrolün en üst seviyeye çıkarılması hedeflenmektedir (Cury ve ark., 2022).

Derin beyin stimülasyonu, PH'de tremor, rijidite ve bradikinezi gibi motor belirtilerin azalmasını sağlayabilir. Bu tedavi, ilaç tedavisine yanıt vermeyen hastalar için iyi bir seçenek olabilmektedir (Guerrero ve ark., 2022). Yapılan araştırmalar, DBS'nin ilaç tedavisine kıyasla PH'nin motor semptomlarının yönetiminde daha etkili olduğunu ve hastaların yaşam kalitesini artırdığını göstermektedir (Kasemsuk ve ark., 2017; Seritan ve ark., 2021).

Derin beyin stimölasyonu tedavisinin dezavantajları arasında denge sorunları, konuşma ve hareket etme bozuklukları gibi yan etkiler bulunmaktadır. Tedavi, ameliyat öncesi detaylı bir hazırlık süreci ve sonrasında elektrotların doğru şekilde programlanmasını gerektirir; bu süreç 3 ay ile 1 yıl arasında sürebilir. Ayrıca, takılan pilin ömrü genellikle 5 - 7 yıl arasında değişmektedir ve bu süre dolduğunda pilin cerrahi bir işlemle değiştirilmesi gerekmektedir (Yiğit ve Arıcıoğlu, 2015).

2.8.7. Katekol-O-Metil Transferaz (COMT) İnhibitörleri

Katekol-O-metil transferaz (COMT), dopamin, adrenalin ve noradrenalin gibi katekolaminlerin yıkımında görev alan bir enzimdir (Kereszturi ve ark., 2008).

Parkinson hastalığı tedavisinde levodopa, periferde dopa dekarboksilaz enzimi ile dopamine çevrilebildiği gibi, katekol-O-metil transferaz enzimi ile de 3-O-metildopa oluşturmak üzere metabolize edilmektedir. COMT inhibitörleri, levodopa'nın beyne geçmeden önce periferde COMT enzimi ile yıkımını önleyerek, beyne daha fazla miktarda levodopa geçmesini sağlamaktadır (Brooks ve ark., 2003). Bu mekanizma sayesinde beyne ulaşan levodopa miktarı artar ve dopamin seviyeleri daha etkili şekilde yükselir. Böylece COMT inhibitörleri, Parkinson hastalığında dopamin seviyelerinin korunmasında etkili bir yardımcı tedavi yöntemidir. En yaygın COMT inhibitörleri arasında entekapon ve tolkapon yer almaktadır (Müller, 2015; Jalkanen ve ark., 2021). Entekapon ve tolkapon, levodopanin periferde yıkımına neden olan enzimi inhibe ederek, levodopanin merkezi sinir sistemine geçişini artırmaktadır. Bu nedenle, COMT inhibitörleri genellikle levodopa tedavisi alan hastalarda kullanılmaktadır. Tolkapon, tek ilaç olarak mevcut olsa da ciddi karaciğer toksisitesi riski nedeniyle sınırlı kullanıma sahiptir. Entekapon ise hem tek hem de levodopa ve kardidopa ile kombine edilmiş formlarda bulunmaktadır (Rascol ve ark., 2005).

2.8.8. Nöroprotektif Tedavi Yaklaşımları

Nöroprotektif tedavi yaklaşımı, Parkinson hastalığının ilerlemesini yavaşlatmayı veya durdurmayı hedefleyen bir tedavi yaklaşımıdır. Dopamin agonistleri, Parkinson hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Pramipeksol ve ropinirol, Parkinson hastalığının özellikle erken evresinde etkili olduğu kanıtlanmış dopamin agonistleridir. Bu ilaçlar, dopamin reseptörlerine bağlanarak dopaminerjik nöronların korunmasına yardımcı olabilir ve motor semptomları iyileştirir (Ferraiolo ve Hermans, 2023; Quansah ve ark., 2018).

Pramipeksol ve ropinirol, dopamin D2 ve D3 reseptörlerini aktive ederek, Parkinson hastalığında dopaminerjik nöronların korunmasına katkıda bulunmaktadır. Bu ilaçlar, dopamin reseptörlerine bağlanarak dopaminin eksikliğini telafi ederken, aynı zamanda nöroprotektif bir etki sağlayabilmektedir (Madhaw ve ark., 2023).

Parkinson hastalığının patogeneğinde oksidatif stres, dopaminerjik nöron kaybını tetikleyen önemli bir faktördür. Oksidatif stresin zararlı etkilerini azaltmayı hedefleyen antioksidanlar, nöroprotektif tedavi stratejilerinin temel bir parçası olarak değerlendirilmektedir. N-asetilsistein (NAC), güçlü antioksidan özelliklere sahip bir bileşik olup Parkinson hastalığında oksidatif stresin etkilerini hafifletmek için umut vadeden bir tedavi seçeneğidir. NAC, hücre içi glutatyon (GSH) seviyelerini artırarak oksidatif hasara karşı hücrel savunmayı güçlendirmektedir. Glutatyon, hücreleri serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) zararlı etkilerine karşı koruyan kritik bir antioksidandır (Rosa ve ark., 2018; Roy ve ark., 2023).

Parkinson hastalığında, glutamat seviyelerinin kontrolsüz artışı, eksitotoksisite adı verilen bir duruma yol açarak nöronlar üzerinde zararlı etkiler oluşturmaktadır. Eksitotoksisite, glutamatın aşırı aktivasyonu sonucu NMDA ve AMPA gibi glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılmasıyla ortaya çıkmaktadır. Bu süreç, hücre içi kalsiyum

seviyelerinde aşırı bir artışa neden olur ve hücrede oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptozu tetikleyen mekanizmaları harekete geçirmektedir. Parkinson hastalığında bu süreç, dopaminerjik nöronların kaybını hızlandıran önemli bir faktördür (Ndayisaba ve ark., 2019). NMDA reseptör antagonistleri, amantadin gibi ilaçlar, glutamatın reseptörler üzerindeki etkisini azaltarak eksitotoksisiteyi önleyebilmektedir. Eksitotoksisite, glutamatın aşırı salınımı nedeniyle hücrel hasarın meydana geldiği bir süreçtir. Amantadin, bu mekanizmayı engelleyerek dopaminerjik nöronları korumaktadır (Maiolino ve ark., 2019; Yang ve ark., 2014).

Nöronların sağlıklı işlevlerini sürdürebilmesi için enerji üretimi ve glukoz metabolizması kritik bir rol oynamaktadır. Parkinson hastalığında, enerji metabolizmasındaki bozulmalar ve mitokondriyal disfonksiyon, dopaminerjik nöronların hasar görmesine neden olmaktadır (Peng ve ark., 2021). Tiamin ve kreatin gibi maddeler, enerji üretimini destekleyerek nöronların korunmasına yardımcı olmaktadır (Teran ve ark., 2021). Tiamin, mitokondriyal enerji üretiminde rol oynayan enzimlerin kofaktörü olarak işlev görür ve enerji metabolizması için hayati öneme sahiptir. Parkinson hastalığında tiamin eksikliği, enerji üretiminde azalma ve dopaminerjik nöronların fonksiyon kaybına yol açabilir. Tiamin takviyesi, mitokondriyal disfonksiyonu düzelterek hücrel enerji üretimini artırır ve oksidatif strese karşı koruma sağlayarak dopaminerjik nöronların korunmasına katkıda bulunabilmektedir (Luong ve Nguyễn, 2013). Kreatin, enerjinin depolanması ve taşınmasında önemli bir rol oynamaktadır (Kitzenberg ve ark., 2016). Kreatin takviyeleri, enerji üretimini artırarak ve nöronların oksidatif strese karşı direncini güçlendirerek nöronların korunmasına yardımcı olmaktadır (Forbes ve ark., 2022).

Parkinson hastalığında, nöroinflamasyon dopaminerjik nöronların hasar görmesine katkıda bulunan önemli bir mekanizmadır. Nöroinflamasyonu düzenlemek,

nöronların korunması ve hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması açısından kritik öneme sahiptir. Bu amaçla, Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) ve minosiklin gibi anti-inflamatuvar ajanlar kullanılabilir. NSAID'ler, prostaglandin sentezini inhibe ederek anti-inflamatuvar etkiler gösterir. Bu mekanizma, mikrogial aktivasyonu azaltarak nöroinflamasyonu hafifletir ve böylece dopaminerjik nöronların korunmasına yardımcı olabilmektedir (Alrouji ve ark., 2023). Minosiklin, tetrasilin sınıfından bir antibiyotik olmasının yanı sıra güçlü anti-inflamatuvar özellikler taşır. Parkinson hastalığında, minosiklinin mikrogial aktivasyonu baskılayarak nöroinflamasyonu modüle ettiği ve dopaminerjik nöronlar üzerinde koruyucu etkiler sağlamaktadır. Ayrıca, gen tedavisi, Parkinson hastalığında nöroprotektif hedeflerin modifiye edilmesi için umut verici bir yaklaşım sunmaktadır. Özellikle glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) gibi büyüme faktörlerine yönelik gen tedavisi uygulamaları, dopaminerjik nöronların korunması açısından önem taşımaktadır. GDNF, dopaminerjik nöronların sağlığını destekleyen ve hücresel rejenerasyonu teşvik eden bir nörotrofik faktördür. GDNF eksikliğinin gen tedavisiyle düzeltilmesi, nöronal sağlığı korumak ve Parkinson hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak adına etkili bir strateji olarak değerlendirilmektedir (Bao ve ark., 2020; Cankaya ve ark., 2019).

2.8.9. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yaklaşımları

Parkinson hastalarının yaşam kalitesini artırmada ve semptomların yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu yaklaşımlar, hastalığın motor ve motor dışı semptomlarının iyileştirilmesine yardımcı olmaktadır. Fiziksel egzersiz ve fizyoterapi, düzenli egzersiz, motor semptomları iyileştirmek, kas sertliğini azaltmak, dengeyi ve koordinasyonu artırmak için önemlidir. Tai Chi ve Yoga gibi geleneksel Çin egzersizleri, denge, esneklik ve postür kontrolünü geliştirmede etkili olmaktadır (Fidan ve ark., 2019).

Sağlıklı bir beslenme düzeni, Parkinson hastalığının semptomlarının yönetilmesinde ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasında önemli bir etkidir. Antioksidan bakımından zengin besinler, meyve ve sebzeler, E ve C vitamini oksidatif stresi azaltır ve hücrel hasarı önlemektedir. Omega-3 yağ asitleri açısından zengin gıdalar, örneğin balık ve ceviz, inflamasyonu azaltarak dopaminerjik nöronların sağlığını korumaya katkı sağlamaktadır (Rees ve ark., 2024; Tan ve ark., 2022).

Bilişsel terapi, hafızayı güçlendirmek, bilişsel becerileri geliştirmek ve günlük yaşam aktivitelerinin daha etkin bir şekilde yönetilmesine yardımcı olmayı hedeflemektedir. Bu yaklaşım, hastaların yaşam kalitesini artırmak için etkili bir yöntem olabilmektedir (Shiraishi ve ark., 2019).

Parkinson hastalığı konuşma ve dil becerilerini de etkileyebilmektedir. Konuşma ve dil terapisi, Parkinson hastalığında motor semptomlar kadar sık görülen iletişim ve yutma problemlerinin yönetiminde etkili bir tedavi yöntemidir. Terapistler, hastaların konuşma hızını düzenlemeye, konuşma ile nefes almayı senkronize etmelerine, ses gücünü iyileştirmeye ve kelimeleri daha net telaffuz etmelerine yardımcı olmaktadır (Campbell ve ark., 2022; Rohl ve ark., 2022).

Sanat ve müzik terapileri, hem duygusal iyilik hali hem de ince motor becerilerin geliştirilmesine yardımcı olmaktadır. Resim çizmek, müzikle ilgilenmek ya da bir enstrüman çalmak gibi uğraşlar, Parkinson hastalarının duygusal ifadelerini güçlendirmelerine, stres seviyelerini düşürmelerine ve yaşam kalitelerini yükseltmelerine destek olmaktadır (Zilidou ve ark., 2023).

Masaj ve akupunktur, Parkinson hastalarının semptomlarını hafifletmeye ve stresi azaltmaya yardımcı olmaktadır. Masaj, kasların gevşemesine yardımcı olarak kan akışını artırmaktadır. Akupunktur ise vücuttaki ağrıyı azaltmaktadır (Angelopoulou ve ark., 2020).

2.9. Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Yağ asitleri, vücutta serbest halde veya lipidlerin ana bileşeni olarak bulunmaktadır. Serbest yağ asitlerinin dokulardaki ve kandaki seviyeleri düşüktür. Dolaşımda albümine bağlanarak taşınan bu yağ asitleri, enerji sağlamak amacıyla dokularda oksidasyonla yıkılmaktadır. Zincir uzunluğuna göre yağ asitleri; 2-6 karbon içerenler kısa zincirli, 7-12 karbonlu olanlar orta zincirli, 14-20 karbonlu olanlar ise uzun zincirli olarak sınıflandırılmaktadır. 22 veya daha fazla karbon içeren çok uzun zincirli yağ asitleri ise özellikle beyinde bulunmaktadır. Yağ asitleri bir ucunda karboksil, diğer ucunda metil grubu olan hidrokarbon zincirleridir. Yağ asitleri hidrokarbon zincirlerinde çift bağ bulunup bulunmamasına göre doymuş ve doymamış yağ asitleri olarak iki gruba ayrılmaktadır (Gürdöl, 2019, s. 34). Yağ asitlerinin sınıflandırılması Şekil 2.2’de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Omega yağ asitlerinin sınıflandırılması

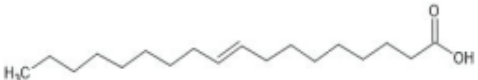
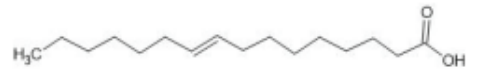
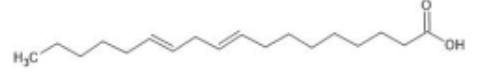
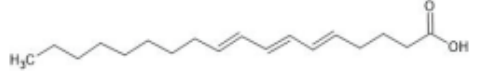
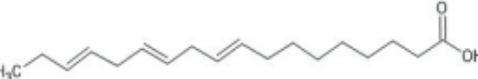
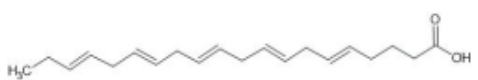
Doymuş yağ asitleri, $C_nH_{2n+1}COOH$ genel formülüne uygun bir kimyasal yapıya sahiptir. Doymamış yağ asitleri ise moleküler yapılarında karbon atomları arasında farklı sayıda çift bağ içermektedirler (Rustan ve Drevon, 2005).

Yağ asitlerindeki karbon atomları, karboksil grubundan başlayarak numaralandırılır. Karboksil grubuna bitişik olan ikinci karbon atomu aynı zamanda α

(alfa) karbonu olarak adlandırılır. Üçüncü karbon atomu β (beta), dördüncü karbon atomu ise γ (gama) olarak isimlendirilir. Yağ asitlerinin hidrokarbon zinciri, metil ($-\text{CH}_3$) grubu ile sonlanır ve bu metil grubuna bağlı karbon atomu, zincirin uzunluğundan bağımsız olarak omega (ω) karbon atomu olarak adlandırılır. Metil grubuna en yakın çift bağ, ω (n) çift bağ olarak ifade edilir (Çakmakçı ve Tahmas-Kahyaoğlu, 2012; Rustan ve ark., 2005).

ω -3 yağ asitlerinin temel özelliği, ilk çift bağlarının omega karbonundan sonraki üçüncü ve dördüncü karbon atomları arasında yer almasıdır. Benzer şekilde, ω -6 yağ asitlerinde ise ilk çift bağ omega karbonundan itibaren altıncı ve yedinci karbon atomları arasındadır. Bu düzenleme, yağ asitlerinin biyolojik işlevleri ve metabolik etkilerini belirleyen önemli bir yapısal özelliktir (Dubois ve ark., 2007).

Uzun zincirli doymamış yağ asitlerinde ilk çift bağ, metil grubuna en yakın kaçınıcı karbondaysa ona göre ω -3, ω -6 veya ω -9 şeklinde isimlendirilir. Çoklu doymamış yağ asitleri Şekil 2.3’de gösterilmiştir (Aydın, 2004; Rustan ve Drevon, 2005).

Yağ Asitleri, ω -Karakteri	Metil ucu	Karboksil ucu	Doymuşluk	Δ -Karakteri
Oleik asit (OA) 18:1, ω -9			Tekli Doymamış	18:1 Δ^9
Palmitoleik asit (PAL) 16:1, ω -7			Tekli Doymamış	16:1 Δ^9
Linoleik asit (LA) 18:2, ω -6			Çoklu Doymamış	18:2 $\Delta^{9,12}$
Punisiik asit (PA) 18:3, ω -5			Çoklu Doymamış	18:3 $\Delta^{8,11,13}$
α -linolenik asit (ALA) 18:3, ω -3			Çoklu Doymamış	18:3 $\Delta^{9,12,15}$
Eikosapentaenoik asit (EPA) 20:5, ω -3			Çoklu Doymamış	20:5 $\Delta^{5,8,11,14,17}$
Dokosaheksaenoik asit (DHA) 22:6, ω -3			Çoklu Doymamış	22:6 $\Delta^{4,7,10,13,16,19}$

Şekil 2.3. Çoklu doymamış yağ asitleri

Yağ asitlerinde çift bağların konumu “ Δx ” şeklinde belirtilirken, x değeri çift bağın yer aldığı karbon atomunu ifade eder. “a:b” biçimindeki gösterimde ise “a” toplam karbon sayısını, “b” ise çift bağ sayısını belirtir (Konukoğlu, 2008). Omega-3 yağ asitleri arasında insan sağlığı için önemli olanlar; α -linolenik asit (ALA) (18:3n-3), eikosapentaenoik asit (EPA) (20:5n-3) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) (22:6n-3) olarak bilinir. İnsan ve hayvan metabolizmasında desaturaz enzimi yalnızca 1. ve 9. karbonlar arasında çift bağ oluşturabilmektedir. Bu nedenle vücut, sadece ω -9 sınıfına ait tekli doymamış yağ asidi olan oleik asidi (18:1n-9) sentezleyebilir. Ancak 10. karbondan sonraki pozisyonlarda çift bağ oluşturulamadığından, linoleik asit [18:2 (9.12)] (omega-6) ve α -linolenik asit [18:3 (9.12.15)] (omega-3) gibi yağ asitleri vücut tarafından üretilemez ve dışarıdan besin yoluyla alınması zorunludur. Bu yağ asitleri “esansiyel yağ asitleri” olarak adlandırılır. Linoleik asit, vücutta araşidonik aside (20:4, ω -6) dönüştürülebilir. Ancak diyetle yeterince linoleik asit alınmadığında, araşidonik asit de esansiyel hale gelmektedir (Stoll, 1999).

Temel omega-3 yağ asitlerinden α -linolenik asit (ALA), vücutta eikosapentaenoik aside (EPA) yaklaşık %8 oranında, dokosaheksaenoik aside (DHA) ise yalnızca %1 oranında dönüştürülmektedir. Bu düşük dönüşüm oranları nedeniyle EPA ve DHA'nın doğrudan dışarıdan alınması önemlidir. Günlük olarak önerilen ALA alım miktarı 1 g iken, EPA ve DHA için önerilen miktar ayrı ayrı 250 mg'dır (Punia ve ark., 2019). ALA bitkisel kaynaklı bir omega-3 yağ asidi olarak öne çıkarken, EPA ve DHA deniz ürünlerinde, özellikle yağlı balıklarda, yüksek miktarlarda bulunur. Omega-3 ihtiyacı; yaş, cinsiyet ve fizyolojik duruma bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Özellikle 14-50 yaş arası kadınlarda, hamilelik döneminde günlük omega-3 ihtiyacının 1.4 g'a, emzirme döneminde ise 1.3 g'a yükseldiği belirtilmektedir (Salar ve ark., 2021).

Omega-6 yağ asitlerinin temel kaynağı olan linoleik asit (LA, ω -6), metabolizmada gama-linolenik asit (GLA) ve dihomo-gama-linolenik asit (DGLA) aracılığıyla araşidonik asit (AA) oluşumuna katkıda bulunur. Araşidonik asit, kan basıncının düzenlenmesi, bağışıklık sistemi tepkileri ve enfeksiyon kaynaklı inflamasyon süreçlerinde rol oynayan prostaglandinlerin oluşumunu sağlamaktadır (Dubois ve ark., 2007; Norday, 2001). Bununla birlikte inflamatuvar yanıtları tetikleyen moleküller de bu süreç sonucunda meydana gelmektedir (Patterson ve ark., 2012). Bu nedenle diyetle alınan omega-6/omega-3 oranı büyük önem taşır. Önerilen ideal oran 4:1'den düşük olmalıdır (Robertson, 2018). Dihomo-gama-linolenik asit (DGLA), 1. grup prostaglandinlerin oluşumunu sağlarken, araşidonik asit (AA) ise proinflamatuvar medyatörlerin yanı sıra 2. grup prostaglandinler ve 4. grup lökotrienlerin sentezinde rol oynar. Omega-6 tipi eikosanoidler (tromboksanlar, prostaglandinler ve lökotrienler) kan damarlarının daralmasına, trombositlerin birikmesine ve pıhtılaşmaya katkıda bulunur, inflamatuvar etkiler gösterir ve düz kasların kasılmasını sağlamaktadır (Aydın, 2004; Waruda ve ark., 2006).

Omega-3 yağ asitlerinin kaynağı olan α -linolenik asit (ALA), vücutta linoleik asidin (LA) kullandığı aynı desaturaz ve elongaz enzimleriyle EPA ve DHA'ya dönüşebilmektedir (İşleroğlu ve Yıldırım, 2005).

Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA), vücutta tüm dokuların membran yapısındaki fosfolipidlerin temel yapı taşlarını oluşturur ve membran akıcılığı ile iyon transferini düzenleyerek hücrel işlevleri etkilemektedir. Özellikle omega-3 yağ asitleri (ÇDYA), miyokard, retina, beyin ve spermatozoa gibi dokularda yüksek miktarda bulunmaktadır. Bu dokuların doğru gelişimi, tam çalışması ve düzenledikleri birçok fizyolojik sürecin sağlıklı işleyişi için omega-3 yağ asitleri elzemdir. Omega-3 yağ asitleri (ALA, EPA ve DHA), bu işlevleri sayesinde kalp ve damar hastalıkları, kanser ve

Alzheimer gibi hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca bebeklerde retina ve beyin gelişimini destekleyerek sağlıklı büyüme ve nörolojik gelişimde kritik bir yere sahiptirler (Brown, 2000; Lauritzen ve ark., 2001).

Çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA), omega-6 (ω -6) ve omega-3 (ω -3) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Omega-6 yağ asitlerinin temel kaynağı, yüksek oranda linoleik asit içeren ayçiçeği, mısır ve soya fasulyesi yağlarıdır. Omega-3 yağ asitleri ise keten tohumu, ceviz ve özellikle planktonlar ile yağlı balıklarda bol miktarda bulunur. Keten tohumu ve cevizde α -linolenik asit (ALA), yağlı balıklarda ise eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) en önemli yağ asitleridir (Waruda ve ark., 2006).

Beyin ve retina membranlarının yapısal bütünlüğünde önemli bir yere sahip olan DHA, α -linolenik asit eksikliğinde yeterli miktarda üretilemez. Diyetle çok yüksek miktarda linoleik asit alımı, EPA ve DHA'nın sentezini inhibe eder. Bu nedenle, linoleik asit içeriği yüksek olan mısır ve ayçiçeği yağlarından zengin ancak ALA bakımından yetersiz beslenme, EPA ve DHA eksikliğine yol açabilmektedir. Böyle durumlarda EPA ve DHA'nın doğrudan diyetle alınması zorunludur (Calabrese, 1999; Stoll, 1999).

Balık ve diğer deniz ürünlerini yüksek miktarlarda tüketen Japonya ve Çin gibi ülkelerde diyetin linoleik asit (LA) ile alfa-linolenik asit (ALA) oranı 1:5 iken, Batı toplumlarında bu oran 100:1 gibi dengesiz bir seviyeye ulaşmıştır. Araştırmalar, sağlıklı bir yaşam için diyetin LA:ALA oranının ideal olarak 1:5 ila 1:10 arasında olması gerektiğini göstermektedir. Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından 2002 yılında yapılan öneriye göre, bu oranın korunabilmesi için diyetle ALA, EPA ve DHA alımının artırılması, bunun için de balık ve diğer deniz ürünlerinin tüketiminin önemli ölçüde artırılması gerekmektedir (Brown, 2000).

Günümüz beslenmesinde önemli bir yer tutan omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri, özellikle eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA), insan

sağlığı için büyük bir değer taşımaktadır. Bu yağ asitleri, balık yağlarında yüksek miktarda bulunur ve birçok hastalığın önlenmesinde veya tedavisinde önemli etkiler gösterir. Yapılan araştırmalar genellikle EPA ve DHA'nın enflamasyon ve kardiyovasküler sistem üzerindeki olumlu etkilerini vurgulamaktadır. Omega-3 yağ asitleri, başlıca antioksidan, antienflamatuvar, kardiyoprotektif ve antikanser özelliklere sahiptir. Omega-3 ve omega-6 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), vücutta merkezi sinir sisteminin yapısal bileşenleri olma ve hücre membranlarının gelişimine katkıda bulunma gibi kritik rollere sahiptir. Ayrıca, trombosit agregasyonu, zarla bağlı enzimlerin taşınması gibi biyolojik süreçlerde de önemli görevler üstlenir. Bu nedenle, gelişim sürecinde ve bağışıklık sisteminin düzgün işleyişi için insanlar açısından büyük öneme sahiptir. Ayrıca, omega-3 yağ asitlerinin tip 2 diyabet riski, göz hastalıkları, zihinsel gelişim, demans ve bazı sinir sistemi rahatsızlıkları üzerinde olumlu etkileri olduğu da çeşitli araştırmalarla kanıtlanmıştır (Elbossaty, 2018; Uauy ve ark., 2001).

2.9.1. Dokosaheksaenoik asit (DHA)

Alfa-linolenik asit (ALA; 18:3 n3) ve linoleik asit (LA; 18:2 n6), vücutta sentezlenemeyen ve dolayısıyla dışarıdan, diyetle alınması gereken iki esansiyel yağ asididir. Bu yağ asitleri vücuda alındıktan sonra bir dizi enzimatik dönüşüme uğrayarak, hücre membranlarına entegre olabilecek formda bileşenlere dönüşürler. Linoleik asit, vücutta enzimatik dönüşüm sonucu 22 karbonlu, 4 çift bağ içeren araşidonik asit (AA; 20:4 n6) molekülüne dönüşürken, alfa-linolenik asit ise 22 karbonlu, 5 çift bağ içeren eikosapentaenoik asit (EPA; 20:5 n3) ve 22 karbonlu, 6 çift bağ içeren dokosaheksaenoik asit (DHA; 22:6 n3) moleküllerine dönüşür. Ancak, bu dönüşüm süreci oldukça yavaş gerçekleşir. Bunun yanı sıra, EPA ve DHA molekülleri doğrudan balık yağı gibi kaynaklardan da alınabilir. Sonuç olarak, EPA ve DHA hücre membranlarının fosfolipid yapısına dahil olur ve inflamasyon süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan

çalışmalarda, omega-3 zengin diyetlerle beslenmenin ardından hücre fosfolipidlerindeki EPA ve DHA oranlarının arttığı ve bunun da inflamatuvar yanıtları etkilediği belirtilmektedir (Healy ve ark., 2000).

2.9.1.1. DHA'nın Antiinflamatuvar Etkileri

DHA, hem antiinflamatuvar etkileri hem de inflamasyonun çözölmesini destekleyici özellikleri ile inflamatuvar süreçte önemli bir rol oynamaktadır (Calder, 2010). DHA'nın anti-inflamatuvar etkileri, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltmak, araşidonik asitten türeyen lipit mediyatörlerin üretimini artırmak ve DHA'dan türeyen lipit mediyatörlerin üretimini artırmak gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla gerçekteşir. Ayrıca, DHA'nın NF-kB yolaklarını inhibe ettiği de gösterilmiştir (Li ve ark., 1999). EPA ve DHA moleküllerinin antiinflamatuvar etkilerinde, bu moleküllerden üretilen lipit mediyatörler de önemli bir rol oynamaktadır. Araşidonik asitten (AA) türetilen lipit mediyatörler, yüksek proinflamatuvar potansiyele sahiptir ve inflamasyon süreçlerinde yol açıcı bir etki göstermektedir. Buna karşılık, EPA'dan türetilen lipit mediyatörlerin bazıları düşük proinflamatuvar etkiler gösterirken, bazıları ise antiinflamatuvar etkiler gösterir. DHA'dan türeyen lipit mediyatörler ise güçlü bir şekilde antiinflamatuvar etki gösterir ve inflamasyonun çözölmesini destekler. Özellikle, EPA ve DHA'dan türeyen resolvinler ve protektinler, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesine, hücrel hasarın giderilmesine ve inflamasyonun temizlenmesine yardımcı olmaktadır. Bu bileşikler, inflamatuvar yanıtın önlenmesinde ve kontrol edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Levy, 2010).

Araşidonik asitten (AA) türeyen lipit mediyatörler, TNF- α , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak inflamasyonu şiddetlendirir. Buna karşın, EPA ve DHA molekülleri, AA ile yarışarak AA'dan türeyen inflamatuvar lipit mediyatörlerin, sitokinlerin ve ROS üretimini

azaltmaktadır. Bu mekanizma, omega-3 yağ asitlerinin antiinflamatuvar etkilerinin temelini oluşturur ve inflamasyonun kontrol edilmesinde önemli bir rol oynar (Calder, 2015).

2.9.1.2. DHA'nın Antioksidan Etkileri

Yağ asitleri, hücre membranlarındaki fosfolipitlerin ana bileşenlerinden biridir. Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri, hücre membranlarının fosfolipit yapısına dahil olarak hücrenin yapı ve fonksiyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Fosfolipitler ve doymamış yağ asitleri, membranın akışkanlığını sağlarken; trans yağ asitleri, doymuş yağ asitleri ve kolesterol ise membranın stabilitesini desteklemektedir (Li ve ark., 2019). Bununla birlikte, molekülün yapısında bulunan çift bağ sayısının artması, hücreleri oksidasyona karşı daha hassas hale getirmektedir. DHA, yapısında bolca bulunan çift bağlara rağmen, antioksidan etkileriyle öne çıkmaktadır. DHA'nın antioksidan etkisi, DHA'nın in-vivo ve in-vitro ortamlarda farklı etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir. DHA'nın tek başına verildiği bir çalışmada, DHA'nın beyin, karaciğer ve endotel hücrelerinde oksidatif strese karşı yatkınlık oluşturmadığı, aksine oksidatif stresi iyileştirdiği bulunmuştur. Bu etki, DHA'nın araşidonik asit (AA) ile yarışmasından kaynaklanmaktadır. AA, birçok hücrede sinyal iletim mekanizmalarını aktive ederek hücreyi oksidatif strese daha yatkın hale getirmektedir. DHA'nın aksine, AA konsantrasyonu ile oksidatif stresin bir göstergesi olan lipid peroksidlerinin konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon bulunurken, DHA ile lipid peroksidlerinin konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon vardır (Healy ve ark., 2000).

Oral yoldan verilen DHA'nın beyin üzerindeki etkileri de oldukça belirgindir. DHA, beyin hücrelerinde katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz enzim aktivitelerini artırarak, antioksidan kapasiteyi önemli ölçüde artırmaktadır (Hossain ve

ark., 1999). Ayrıca bir başka çalışmada, DHA'nın sıçan iskelet kasında CAT ve GSH-PX enzimlerinin mRNA ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur (Hashimoto ve ark., 2017).

Beyin, adipoz yağ hücrelerinden sonra lipid konsantrasyonu en yüksek olan organdır. Yetişkin insan beyninin kuru ağırlığının %50-60'ı lipidlerden oluşur ve bunun %35'ini çoklu doymamış yağ asitleri oluşturmaktadır (Crawford, 1993). Memeli serebral korteksi, nöronal membran fosfolipidlerinin %50'sini içeren primer yapısal bir bileşenidir (Singh, 2005). Omega-3 yağ asitleri, membran akışkanlığının sağlanmasında kritik öneme sahiptir. Nöronal hücre adezyonunda, aksonların yönlendirilmesinde, sinaps bütünlüğünün korunmasında, dendrit oluşumunda ve nörotransmisyon hızının korunmasında büyük rol oynamaktadır (Innis, 2008).

DHA, biyolojik membranlarda bulunan en uzun ve doymamış yağ asididir. Esnek ve değişken yapısı sayesinde membranın düzenini, akışkanlığını, esneyebilirliğini, iyon geçirgenliğini ve füzyonunu etkileyebilmektedir (Chapkin ve ark., 2008; Smaby ve ark., 1997). Nöronlar gibi hızlı vezikül oluşumu ve salınımı gerektiren hücre membranlarında DHA yoğun olarak bulunmaktadır (Stillwell ve Wassall, 2003).

Uzun zincirli doymamış yağ asitlerinin, özellikle DHA'nın, görme, motor sinir sistemi gelişimi, bilişsel-duygusal ve davranışsal gelişim üzerinde yapısal ve fonksiyonel olarak etkili olduğu bilinmektedir (Lauritzen ve ark., 2001; SanGiovanni ve ark., 2000). Hücre altı düzeyde, DHA en yoğun olarak mitokondri ve mikrozm gibi sinaptik membranlarda bulunmaktadır (Scott ve Bazan, 1989). DHA, kolesterol ve sfingomiyelinle yapısal uyumsuzluğu nedeniyle membranın iç kısmında ayrı lipid mikro alt birimleri oluşturabilmektedir (Shaikh ve ark., 2003). Bu ayrım, birçok reseptör, iyon kanalı, G proteini ve diğer membran bağlı proteinlerin aktivitesini düzenlemede önemli bir rol oynamaktadır (Wurtman, 2008).

Omega-3 PUFA'larının beyin dokusunda bu kadar elzem olmasının bir başka nedeni de bu asitlerin nöroprotektif metabolitlere dönüşebilmesidir. Bu metabolitler, oksidatif strese karşı, doku inflamasyonuna karşı mücadeleye yardımcı olur ve sinaptik bütünlüğü sağlar (Bazan ve ark., 2011). PUFA'lar, antioksidatif stres, anti-inflamatuvar ve antiapoptotik etkileriyle yaşlı, hasarlı beyinlerde veya Alzheimer hastalığında nöroprotektif etki göstermektedir (Farooqui, 2009). DHA, beyin nekrozunu hipoksik iskemik hasar sonrası azaltır ve bunu membranın biyofiziksel özelliklerini, pre- ve postsinaptik bölge fonksiyonlarını düzenleyerek gerçekleştirir (Mayurasakorn ve ark., 2011). Doku stresinde DHA'nın membran fosfolipidlerinden salınıp, "resolvinler" adlı içeriklere dönüşmesi, inflamatuvar süreçlerin aktivasyonunun artışı ile NF-kB aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır (Weylandt ve ark., 2012). Bu mekanizmalar, DHA'nın beyin sağlığı ve nöroprotektif etkileri üzerine olan önemini vurgulamaktadır.

2.9.2. Eikosapentaenoik Asit (EPA)

Eikosapentaenoik Asit (EPA; 20:5 n-3), 20 karbonlu ve beş çift bağ içeren, çoklu doymamış bir omega-3 yağ asididir. Kimyasal formülü $C_{20}H_{30}O_2$ olan EPA, özellikle soğuk su balıkları (örneğin somon, uskumru, ringa balığı) ve bazı deniz ürünlerinde yüksek miktarda bulunmaktadır. Vücudumuzda, alfa-linolenik asit (ALA) gibi omega-3 yağ asitlerinden sentezlenebilmektedir (Healy ve ark., 2000).

2.9.2.1. EPA'nın Antiinflamatuvar Etkileri

Eikosapentaenoik asit (EPA), Parkinson hastalığı (PH) gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde önemli bir potansiyele sahip olan omega-3 yağ asididir. Parkinson hastalığı, dopaminerjik nöronların kaybı ve dopamin üretiminin azalması ile karakterize bir nörolojik hastalıktır. EPA'nın Parkinson hastalığındaki potansiyel rolü, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleriyle doğrudan ilişkilidir. Parkinson hastalığı, oksidatif stresin önemli bir etken olduğu bir hastalıktır. Oksidatif stres, serbest

radikallerin hücrelere verdiği zararı artırarak nöron kaybına neden olmaktadır (Healy ve ark., 2000).

EPA, güçlü bir antioksidan olarak serbest radikalleri nötralize ederek oksidatif stresi azaltır. Bu mekanizma, Parkinson hastalığının ilerlemesini yavaşlatmaya yardımcı olabilmektedir. EPA, beyin dokusunda lipid peroksidasyonunu ve serbest radikal üretimini inhibe ederek hücrelerin oksidatif hasarını azaltır. Bu etki, özellikle dopaminerjik nöronlar üzerinde koruyucu bir rol oynar ve bu nöronların hasar görmesini engelleyebilmektedir (Hashimoto ve ark., 2017).

Parkinson hastalığının patofizyolojisinde merkezi sinir sistemindeki inflamasyon da önemli bir rol oynamaktadır. Mikroglia hücrelerinin aşırı aktivasyonu, beyin dokusunda iltihaplanmaya yol açarak nöronlara zarar verir. EPA, inflamatuvar moleküllerin üretimini inhibe ederek bu süreci düzenlemektedir. Özellikle, EPA'nın inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6) üretimini azalttığı ve mikrogial aktivasyonu baskıladığı bilinmektedir. EPA, ayrıca nükleer faktör-kappa B (NF-kB) yolaklarını inhibe ederek inflamasyonu daha fazla baskılar. NF-kB, inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür ve Parkinson hastalığında aşırı aktivasyonu nöronal hasara yol açmaktadır (Weylandt ve ark., 2012).

EPA, Parkinson hastalığının ana hedeflerinden biri olan dopaminerjik nöronların korunmasına yardımcı olabilmektedir. Yapılan araştırmalar, EPA'nın dopamin üretimini artırarak ve dopaminerjik nöronların hasar görmesini engelleyerek Parkinson hastalığının tedavisinde faydalı olabileceğini göstermektedir. Bazı çalışmalarda, EPA'nın Parkinson hastalığına bağlı motor semptomları iyileştirdiği ve dopaminerjik sinyalleşmeyi desteklediği belirtilmektedir. EPA, nöroprotektif metabolitler üreterek dopaminerjik nöronların zarar görmesini önleyebilmektedir. EPA'nın Parkinson hastalığının ilerlemesini yavaşlatma potansiyeli, beyin dokusundaki iltihaplanma ve oksidatif stresin

azalmasına bağlıdır. EPA, Parkinson hastalığına özgü nöroinflamasyonu ve nöronal ölüm sürecini engelleyebilir. Ayrıca, EPA'nın sinaptik fonksiyonları ve nörotransmisyonu iyileştirme potansiyeli, hastalığın semptomlarını yönetmeye yardımcı olabilmektedir (Ozsoy ve ark., 2011).

Çeşitli klinik çalışmalar, EPA'nın Parkinson hastalığının tedavisinde potansiyel olarak faydalı olduğunu göstermektedir. Özellikle, EPA'nın antiinflamatuvar etkilerinin ve oksidatif strese karşı koruyucu özelliklerinin, Parkinson hastalığının tedavisinde önemli bir yer tuttuğu vurgulanmaktadır. EPA'nın Parkinson hastalığı modelinde beyindeki lipid oksidasyonunu azalttığı ve dopaminerjik nöron kaybını engellediği bulunmuştur. EPA'nın Parkinson hastalığında mikrogial aktivasyonu inhibe ederek, dopaminerjik nöronları koruduğu ve inflamasyonu azalttığı gösterilmektedir. Parkinson hastalığında depresyon, anksiyete ve bilişsel bozukluklar gibi nöropsikiyatrik semptomlar da sık görülmektedir. EPA'nın depresyon tedavisindeki rolü, antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkilerinden kaynaklanmaktadır. EPA, beyindeki inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak depresif semptomları hafifletebilmektedir (Malau ve ark., 2024).

2.9.2.2. EPA'nın Antioksidan Etkileri

EPA, güçlü bir antioksidan olarak serbest radikalleri nötralize etme kabiliyetine sahiptir. Serbest radikaller, oksijenin yüksek reaktif formlarıdır ve hücrelere zarar vererek oksidatif strese neden olabilirler. EPA, bu serbest radikalleri bağlayarak onları zararsız hale getirmektedir. Bu süreç, hücrelerin oksidatif hasar görmesini engelleyerek doku hasarını azaltır ve hücre ölümünü engeller. EPA'nın antioksidan etkilerinin bir diğer önemli yönü, lipid peroksidasyonunu engelleme yeteneğidir. Lipid peroksidasyonu, hücre zarlarındaki doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller tarafından oksitlenmesi sonucu ortaya çıkar ve bu durum hücresel hasara yol açmaktadır. EPA, hücre zarlarında bulunan lipidlerin oksidasyonunu inhibe ederek hücrelerin yapısal bütünlüğünü korur ve oksidatif

hasarı azaltır. Özellikle, beyin ve kardiyovasküler sistemdeki hücreler bu korumadan faydalanmaktadır (Kar ve ark., 2023).

EPA'nın, antioksidan enzimlerin aktivitesini artırıcı etkisi olduğu da gösterilmiştir. Bu enzimler, serbest radikalleri temizlemeye yardımcı olur ve hücreleri oksidatif stresin zararlı etkilerinden korumaktadır. EPA, bu enzimlerin üretimini uyararak hücrel savunma mekanizmalarını güçlendirmektedir. Özellikle, glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi enzimlerin aktivitesinin arttığı gösterilmektedir (Hossain ve ark., 1999). Mitokondri, hücrenin enerji üretim merkezidir ve aynı zamanda oksidatif stresin kaynağı olmaktadır. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, oksidatif stresin artmasına yol açar ve bu durum birçok hastalığın gelişimine neden olabilmektedir (Aschner ve ark., 2009). EPA, mitokondriyal oksidatif stresin azaltılmasına yardımcı olmaktadır. EPA'nın mitokondriyal membran yapısına dahil olarak mitokondriyal sağlığı desteklemesi ve oksidatif stresi azaltması, hücrelerin sağlıklı işleyişini sürdürmelerini sağlamaktadır. Oksidatif stres ve inflamasyon sıklıkla birbiriyle bağlantılıdır. Serbest radikallerin ve oksidatif stresin, inflamatuvar yolları aktive ettiği bilinmektedir. EPA, bu süreci inhibe ederek inflamasyonun azalmasına katkı sağlar. EPA'nın antiinflamatuvar etkileri, oksidatif stresle mücadele etmek için etkili bir stratejidir. İnflamasyonun azalması, hücrel oksidatif hasarın önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Calder, 2006).

EPA, vücutta oksidatif hasar sonrası doku yenilenmesini ve iyileşmesini destekler. Bunun nedeni, EPA'nın oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltarak, hücrelerin daha sağlıklı bir şekilde yenilenmesine olanak tanınmasıdır. Özellikle, kalp hastalıkları, beyin hastalıkları (Parkinson ve Alzheimer gibi) ve kronik inflamatuvar hastalıklar gibi durumlarda EPA'nın faydalı etkileri öne çıkmaktadır. EPA'nın nöroprotektif etkileri, beyin hücrelerinde oksidatif stresi azaltmaya yardımcı olmaktadır. Beyin, yüksek oranda

oksijen tükettiği ve serbest radikallere duyarlı olduğu için oksidatif stres beyin dokusunu olumsuz etkileyebilmektedir. EPA, beyin hücrelerinde lipid peroksidasyonunu engelleyerek, oksidatif hasarı ve nöronal kaybı azaltmaktadır. Bu, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde EPA'nın potansiyel rolünü desteklemektedir (Calder, 2018).

2.9.3. Linoleik Asit (Oktadekadienoik Asit)

Linoleik asit (LA; 18:2 n-6), 18 karbonlu, iki çift bağı doymamış bir yağ asididir. Yapısal olarak, iki çift bağ içerir ve bu bağlar karbon zincirinin 9 ve 12. pozisyonlarında yer alır. Kimyasal formülü $C_{18}H_{32}O_2$ olan linoleik asit, özellikle yağ asidi metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Linoleik asit vücutta sentezlenemediği için diyetle dışarıdan alınması gerekmektedir (Zatsick ve Mayket, 2007). Linoleik asit ayçiçeği, mısır, soya yağında ceviz, badem, fındık, chia tohumunda (Larsen, 2000) ve hayvansal ürünlerde bulunmaktadır (Zatsick ve Mayket, 2007). Linoleik asit, hücre zarlarının yapısal bileşenlerinden biridir. Membranın esnekliğini ve akışkanlığını sağlar. Linoleik asit, vücutta diğer önemli biyolojik aktif moleküllerin sentezi için bir öncül madde olarak görev yapmaktadır. En bilinen dönüşümü, araşidonik asite dönüşümüdür. Araşidonik asit, pro-inflamatuvar eicosanoidlerin (prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler) üretimi için gereklidir. Linoleik asit, omega-6 yağ asidi ailesinin en bilinen üyesidir. Omega-6 ve omega-3 yağ asitlerinin vücutta dengeli bir şekilde alınması, inflamasyon ve hücre fonksiyonları üzerinde önemli bir etki oluşturmaktadır (Kousparou ve ark., 2023). Aşırı linoleik asit alımı, omega-6'nın pro-inflamatuvar etkilerini artırabilirken, omega-3 yağ asitlerinin (özellikle EPA ve DHA) anti-inflamatuvar özellikleri ile denge sağlanmalıdır. Bu denge, sağlıklı inflamasyon yanıtlarını sürdürmek için kritiktir. Linoleik asit, desaturaz ve elongaz enzimi tarafından araşidonik asite dönüştürülür. Araşidonik asit, pro-inflamatuvar eicosanoidlerin (prostaglandinler,

tromboksanlar, lökotrienler) üretiminde kullanılır. Linoleik asit, omega-6 ailesinin pro-inflamatuvar etkileri ile bilinir. İnflamatuvar eicosanoidlerin yapımına katkıda bulunarak, inflamasyonun şiddetini arttırabilir. Bununla birlikte, vücuttaki omega-3 yağ asitlerinin alımı ile bu etki dengelenebilir. Linoleik asit, kardiyovasküler sağlık için önemlidir, çünkü kötü kolesterol (LDL) seviyelerini düşürebilir ve iyi kolesterol (HDL) seviyelerini arttırabilir (Simopoulos, 2002).

2.9.3.1. Linoleik Asitin Antiinflamatuvar Etkileri

Linoleik asit, vücutta inflamasyonu düzenleyen moleküllerin üretiminde yer alır. Linoleik asit, araşidonik asite dönüşerek eikozanoidleri (prostaglandinler, leukotrienler) sentezlemektedir. Bu eikozanoidler, inflamasyonun başlatılmasında ve düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Bununla birlikte, linoleik asidin yüksek oranda alımı, omega-6 ve omega-3 yağ asitleri arasındaki dengenin bozulmasına yol açabilir, bu da inflamasyonu arttırabilir. Ancak, bazı çalışmalarda linoleik asidin, özellikle düşük seviyelerde alındığında, inflamasyonu hafifletici etkiler gösterdiği bulunmuştur. Örneğin, bir çalışmada, linoleik asidin artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda inflamatuvar yanıtları azalttığı gözlemlenmektedir (Calder, 2006).

2.9.3.2. Linoleik Asitin Antioksidan Etkileri

Linoleik asit, antioksidan özelliklere sahip bileşiklerin üretimine katkıda bulunarak vücuttaki serbest radikalleri nötralize edebilir. Birçok çalışma, linoleik asidin, özellikle hücre zarlarında yer alan lipidlerin oksidasyonunu azaltma potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, bir araştırma, linoleik asidin hücresel oksidasyonu engellediğini ve bu sayede hücrelerin serbest radikal hasarına karşı daha dirençli hale geldiğini belirtmiştir (Chang ve ark., 2009).

2.10. Çoklu Doymamış Yağ Asitlerinin Parkinson Hastalığı ile İlişkisi

Parkinson hastalığında oksidatif stres, inflamasyon ve lipid peroksidasyonu, dopaminerjik sistemin nörodejenerasyonunda doğrudan rol oynamaktadır. Oksidatif stres, beyin dokusunda yüksek seviyelerde bulunan dokosaheksanoik asit (DHA) ve araşidonik asit (AA)'in lipid peroksidasyonuna ve bunun sonucunda dopaminerjik sistemdeki nörodejenerasyona neden olabilmektedir. Lipid peroksidasyonu ürünleri ve serbest radikaller, nöron hasarına yol açabilir. Lipit hasarı ile birlikte mitokondriyal disfonksiyon ve membran bütünlüğünde bozulma gibi hücre nekrozuna neden olan faktörler ortaya çıkmaktadır (Maes ve ark., 2011).

DHA, hücre adezyon moleküllerinin, proinflamatuvar sitokinlerin ve monositlerin endotel hücrelerindeki inflamasyon etkisini azaltır. Ayrıca DHA'nın bu antiinflamatuvar etkisi, Parkinson hastalarında karakterize olan mikrogial aktivasyonu tetikleyen önemli bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör-kB'nin lipopolisakkarit kaynaklı aktivasyonunu inhibe ederek, dopaminerjik nöronların zarar görmesini engelleyebilmektedir (Calder, 2010; Ji ve ark., 2012; Lu ve ark., 2013). Bu mekanizmalar, DHA'nın Parkinson hastalığının patolojik süreçlerinde potansiyel terapötik etkilerini vurgulamaktadır.

İnflamasyon ve oksidatif hasar, Parkinson hastalığında (PH) nigral hücre hasarına yol açmaktadır (Calon ve Cicchetti, 2008; Whitton, 2007). Deneysel fare modellerinde DHA tedavisinin, Parkinson hastalığının nöroprotektif etkilerini gösterdiği, substantia nigra pars compactada dopaminerjik nöron kaybını engellediği ve beyindeki lipid oksidasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Ozsoy ve ark., 2011).

Beynin yaklaşık %60'ı lipitten oluştuğu için, beyinde lipid sentezinin esansiyel yağ asitlerine ihtiyaç duyması, diyetle alınan yağ asidi dengesinin beyin fonksiyonu için kritik olduğunu göstermektedir (Agim ve Cannon, 2015). Kronik ω -3 yağ asidi eksikliği,

genç ve yaşlı sıçanlarda ön kortekste dopamin reseptörü bağlanmasında azalma, serotonin reseptörü yoğunluğunda artış ve dopamin metabolizmasında değişikliklere neden olmuştur (Wainwright, 2002). Bu bulgular, omega-3 yağ asitlerinin beyin fonksiyonları üzerindeki önemli etkilerini ve eksikliklerinin nörolojik işlevlerdeki bozulmalara yol açabileceğini göstermektedir.

Yapılan çalışmalar, α -linolenik asit (ALA) tüketiminin yetersiz olduğu durumlarda, ratların beynindeki ω -3 seviyelerinin azaldığını ve ω -6 seviyelerinin arttığını göstermektedir. Bu değişiklik, frontal kortekste dopamin reseptörleri (D2) ve endojen dopamin seviyelerinde önemli bir düşüşe yol açmaktadır (Delion ve ark., 1994; Delion ve ark., 1996; Zimmer ve ark., 2000). Ayrıca, günlük enerjisinin %60'ını yağla beslenen hayvanlarda substantia nigra bölgesinde daha fazla dopamin tükenmesi ve artan oksidatif stres gözlemlenmiştir (Morris, 2010). Bu bulgular, omega-3 yağ asitlerinin beyin fonksiyonları için ne kadar önemli olduğunu ve bunların eksikliğinin nörolojik etkiler yaratabileceğini ortaya koymaktadır.

Yaşa bağlı olarak artan inflamasyon ve oksidatif stres faktörleri, serbest çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) seviyelerinde bir artışa yol açmaktadır. Oksidatif stres nedeniyle PUFA peroksidasyonu, alfa-sinükleinin özelliklerini etkileyerek mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve Parkinson hastalığına yol açabilir (Perrin ve ark., 2001; Ruipérez, 2010). Alfa-sinükleinin alfa-sarmala dönüşümü, hem DHA hem de araşidonik asit (AA) varlığında gözlemlenmişken, doymuş yağ asitleri bu değişikliği tetiklememektedir (Broersen ve ark., 2006).

Parkinson hastalığı, motor semptomların yanı sıra nöropsikiyatrik bozukluklarla da ilişkilidir. Çalışmalar, hastaların yaklaşık %28-58'inde bir yıl içinde depresyon geliştiğini göstermektedir (Aarsland ve ark., 2007; Ravina ve ark., 2007). Bu, Parkinson

hastalığının sadece hareketle ilgili değil, aynı zamanda psikolojik yönleriyle de yaşam kalitesini etkileyen bir durum olduğunu göstermektedir.

Günlük 800 mg Dokosaheksanoik Asit (DHA) ve 290 mg Eikosapentaenoik Asit (EPA) takviyesinin depresif belirtileri azalttığı ve Parkinson hastalarında depresyon semptomlarını iyileştirebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Pomponi ve ark., 2014). Özellikle, Parkinson hastalarındaki depresif semptomların tedavisinde balık yağı takviyelerinin, antidepresan ilaçlar ile birlikte veya tek başına, adjuvan tedavi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (da Silva ve ark., 2008).

Bazı çalışmalar, diyetin toplam yağ miktarının Parkinson hastalığının gelişimiyle doğrudan ilişkili olmadığını, ancak doymuş yağlar ve ω -6 yağ asitlerinin tüketimi ile Parkinson hastalığı riski arasında zayıf bir ilişki olduğunu göstermektedir (Chen ve ark., 2003; Dong ve 2014; Kamel ve ark., 2014; Miyake ve ark., 2010; Tan ve ark., 2016). Ayrıca, diyetin doymuş yağ, kolesterol veya trans yağ içeriği ile Parkinson hastalığı arasında belirgin bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte, doymamış yağ asitlerinin yüksek miktarda tüketilmesinin Parkinson hastalığından korunmaya yardımcı olabileceği bildirilmiştir (De Lau ve ark., 2005). Bu bulgular, omega-3 yağ asitlerinin Parkinson hastalığına karşı potansiyel koruyucu etkilerini vurgulamaktadır.

3. MATERYAL METOD

Bu tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Tıbbi Farmakoloji bölümüne bağlı Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, Hücre Kültürü Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hücresel Model

Yaptığımız çalışmada, SH-SY5Y Nöroblastoma adlı hücre hattı, Atatürk Üniversitesi (Erzurum, Türkiye) Tıbbi Farmakoloji bölümü Aşı Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Hücre süspansiyonu, 5 dakika süreyle 1200 rpm hızında santrifüj edildi ve taze ortam DMEM F-12 medyum besiyeri, %10 Fetal bovin serum (FBS) ve %1 antibiyotik (penisilin, streptomisin ve amphotrisin B) ile yeniden süspanse edilerek, hücreler 25 cm²'lik flask içinde toplandı (Corning, ABD). Hazırlanan flask %5 CO₂ ve 37°C ortam koşullarına sahip inkübatörde depolandı. Flaskın %80'i Parkinson hücreleri ile kaplanınca Tripsin-Etilendiamintetraasetikasit (EDTA) (%0.25 tripsin-%0.02 EDTA) isimli enzim yardımıyla ile kaldırılarak santrifüj yapıldı. Süpernatant kısmı atılarak hücre süspansiyonu 96 kuyucuklu doku kültürü plaklarına 100 µl/kuyucuk (10.000 hücre / kuyucuk) dağıtıldı (Okkay ve ark., 2021).

3.1.1. 6 Hidroksi Dopamin (6-OHDA) ile Parkinson Modeli Oluşturma

Nöroblastoma hücreleri, kültür plaklarında %80'lik bir yoğunluğa ulaştığı zaman çalışmada kullanılacak maddelerin konsantrasyonları belirlendi. Kültür plaklarında mevcut ilaçlardan dokosaheksaenoik asit için (0.8 µM, 1.6 µM, 3.2 µM, 6.4 µM, 12.8 µM ve 25.6 µM), eikosapentaenoik asit için (0.8 µM, 1.6 µM, 3.2 µM, 6.4 µM, 12.8 µM ve 25.6 µM) ve linoleik asit için (0.8 µM, 1.6 µM, 3.2 µM, 6.4 µM, 12.8 µM ve 25.6 µM), dozları uygulandı. Sonrasında model oluşturulacak olan kuyucuklara 200 µM 6-OHDA eklenerek in vitro Parkinson hastalığı modeli oluşturuldu. Hücreler, %5 CO₂ ve 37°C şartlarında inkübasyona bırakıldı. Her konsantrasyon için 10 tekrar gerçekleştirildi. 24

saatlik inkübasyon süresinin ardından, hücrelere 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) eklendi ve 4 saat inkübasyonda bekletildi. Ardından, 570 nm dalga boyunda absorbans ölçümleri yapıldı. Elde edilen veriler, SPSS IBM 21.00 yazılımı kullanılarak tek yönlü ANOVA yöntemiyle istatistiksel olarak analiz edildi (Okkay ve ark., 2021).

3.2. Hücre Canlılığı

MTT Testi (Sitotoksosite Analizi)

MTT Testi, hücre canlılığını tespit etmek için kullanılabilen bir testtir. Bu testin temelinde MTT adlı PBS'te çözünebilir bir madde bulunmaktadır. Canlı hücreler bu maddeyi işleyerek formazan kristallerine indirgerler. Ortaya çıkan turuncu renkli boya da spektrofotometre cihazı yardımıyla ilgili dalga boylarında absorbans ölçüldü. MTT uygulandıktan sonra oluşan formazan kristallerini çözünür hale getirmek için, her kuyucuğa 100 µl dimetilsülfoksit (DMSO) eklendi ve 4 saat boyunca yeniden inkübasyona bırakıldı. Absorbans ölçümleri, 570 nm dalga boyunda çalışan bir spektrofotometre (µQuant, Bad Friedrichshall, Biotek) kullanılarak gerçekleştirildi. Elde edilen veriler, SPSS one way ANOVA yöntemiyle analiz edildi (Okkay ve ark., 2021).

3.3. ELISA Analizi

Total Oksidan (TOS) ve Total Antioksidan (TAS) seviyeleri, Tümör nekroz faktörü - α (TNF- α), Glutathione (GSH), Caspase-3, İnterlökin-1 Beta (IL-1 β), İnterlökin 17 (IL-17) aktiviteleri, kit protokolüne uygun olarak ELISA kitleri (Elabscience, United States) ile ölçüldü. Absorbans 450 nm'de okundu (He ve ark., 2018).

3.3.1. Total Antioksidan Seviyeleri (TAS) Testi

Toplam antioksidan seviyesinin (TAS) ölçümü, tüm antioksidanların mavi-yeşil renkli 2-2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline 6-sülfonik asit) (ABTS) radikalini renksiz redükte ABTS formuna dönüştürme kapasitesine dayanmaktadır. TAS analizi, Rel Assay

Diagnostics® (Sigma, USA) firması tarafından üretilen TAS ticari kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ölçümler, μ Quant, Bad Friedrichshall, Biotek cihazında, 660 nm dalga boyunda okundu. Elde edilen absorbans değerleri, Trolox Equiv/mmol L⁻¹ cinsinden hesaplanarak TAS düzeyleri tespit edilmiştir.

3.3.2. Total Oksidan Seviyeleri (TOS) Testi

TOS ölçüm yöntemi, içeriğindeki oksidanların ferröz iyon-şelatör kompleksini ferrik iyonla dönüştürmesi prensibine dayanır. Bu dönüşüm, asidik ortamda bir kromojen ile reaksiyona girerek absorbans artışı meydana getirir. TOS analizi, Rel Assay Diagnostics® (Sigma, USA) firması tarafından üretilen TOS ticari kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. μ Quant, Bad Friedrichshall, Biotek cihazında 530 nm’de okundu. Elde edilen absorbans değerleri H₂O₂ Equiv/ μ mol⁻¹ cinsinden TOS düzeyleri tespit edilmiştir.

3.3.3. Tümör nekroz faktörü - α (TNF- α) Testi

Serum TNF- α tayini human tumor necrosis factor alpha ELISA ticari kitinde (Bostonchem, Cat. No: BLS-1190Hu) belirtilen protokole uygun olarak yapılarak μ Quant, Bad Friedrichshall, Biotek cihazında 450 nm’de okundu.

3.3.4. Glutathione (GSH) Testi

Serum GSH tayini Glutathione ELISA ticari kitinde (Bostonchem, Cat. No: BLS-7846Ge) belirtilen protokole uygun olarak yapılarak μ Quant, Bad Friedrichshall, Biotek cihazında 450 nm’de okundu.

3.3.5. Caspase-3 Testi

Serum caspase 3 tayini caspase 3 ELISA ticari kitinde (Bostonchem, Cat. No: BLS-1528Ra) belirtilen protokole uygun olarak yapılarak μ Quant, Bad Friedrichshall, Biotek cihazında 450 nm’de okundu.

3.3.6. IL-1 β Testi

Serum IL-1 β tayini rat interleukin 1 beta ELISA ticari kitinde (Bostonchem, Cat. No: BLS-1272Ra) belirtilen protokole uygun olarak yapılarak μ Quant, Bad Friedrichshall, Biotek cihazında 450 nm’de okundu.

3.3.7. IL-17 Testi

Serum IL-17 tayini rat interleukin 17 ELISA ticari kitinde (Bostonchem, Cat. No: BLS-2558Ra) belirtilen protokole uygun olarak yapılarak μ Quant, Bad Friedrichshall, Biotek cihazında 450 nm’de okundu.

3.4. İkili İmmünofloresans Boyama

Thermo Fisher Scientific’ in ‘Immunofluorescence for adherent cells’ boyama yöntemi ile immünofloresans boyamalar yapıldı.

1. Hücre kültürü üzerindeki besiyerleri alındı ve 3 kere 500 μ L phosphate buffered saline (PBS) ile hücrelere zarar vermeden hafifçe yıkandı.
2. Hücre kültürü 37° de 10 dk %4’lük paraformaldehit (pH 7.4)’te bekletildi tekrar 3 kere 500 μ L PBS ile yıkandı.
3. 500 μ L PBS’ye %0.1’lik 400 μ L Triton X-100 ilave edildi bu solüsyonda hücreler oda ısısında 15 dk inkübe edildi.
4. 500 μ L PBS’ye %2’lik 500 μ L bovine serum albümin (BSA) ilave edildi bu solüsyonda hücreler oda ısısında 60 dk inkübe edildi.

3.4.1. İmmünboyama aşaması

Bu aşamada sıçan hatlı hücre kültürü ile uyumlu olan monoklonal anti- α synuclein ve poliklonal nNOS primer antikörleri kullanıldı.

1. Her bir primer antikör aynı tüpler içerisinde 1/200 sulandırma oranında 500 μ L %0.1’lik BSA ile karıştırıldı. Human TNF- α (Bostonchem, Catalog No. BLS-1190Hu), Rat IL-1 β (Bostonchem, Catalog No. BLS-1272Ra), Caspase-

- 3 (Bostonchem, Catalog No. BLS-1528Ra), Rat IL-17 (Bostonchem, Catalog No. BLS-2558Ra), GSH (Bostonchem, Catalog No. BLS-7846Ge). Hücreler üzerine konulan primer antikör solüsyonu (monoklonal α synuclein + poliklonal nNOS antibody) ile +4 °C’de bir gece bekletildi.
2. Primer antikör solüsyonu alındıktan sonra 3 kere 500 μ L PBS ile yıkandı.
 3. Monoklonal yapıda olan α -synuclein primer antikörü için floresan bağlı Goat anti-Mouse IgG (H+L) Secondary Antibody, FITC kullanılmıştır. Ayrıca, poliklonal yapıya sahip nNOS primer antikörü ile uyumlu Goat anti-Rabbit IgG (H+L) Cross-Adsorbed Secondary Antibody, Texas Red sekonder antikörleri tercih edilmiştir.
 4. Bu amaçla 500 μ L %0.1’ lik BSA’ nın içerisine uygun dilüsyon oranında sekonder antikörler eşit miktarda karıştırıldı (her bir sekonder antikörün dilüsyon oranı 1/100 olacak şekilde) ve oda ısısında karanlık ortamda 45 dk inkübe edildi.
 5. Sekonder antikör solüsyonu alındıktan sonra 3 kere 500 μ L PBS ile yıkandı.
 6. Hücrelerin üzerine Diamidino-2-Phenylindole, Dihydrochloride (DAPI) damlatılarak floresans hücre kültürü mikroskopunda (Zeiss, Axio V.A1) incelendi. Değerlendirmede Fiji Image J programı ile floresans yansımalar değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analizler

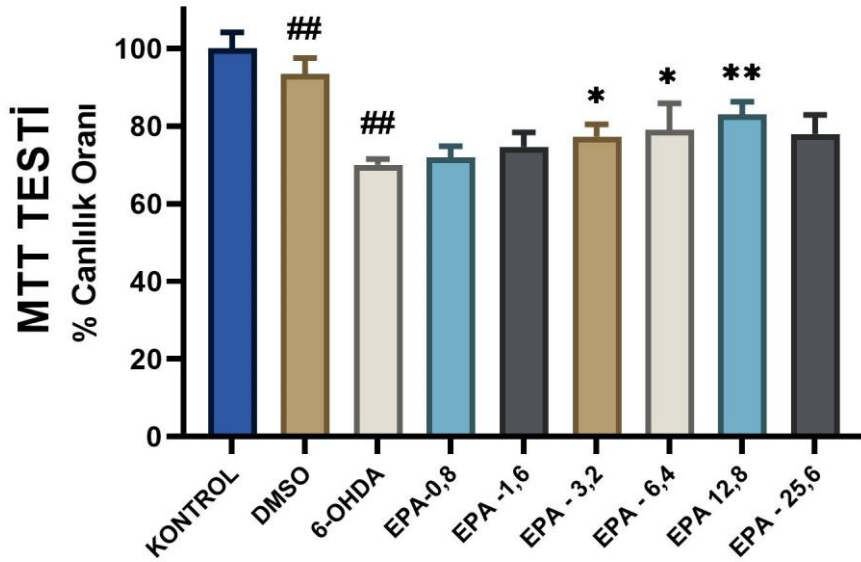
Verilerin analizi, IBM SPSS 20.0 software programı kullanılarak gerçekleştirildi ve one-way ANOVA testine göre yapılan analizde uygulamalar arasındaki farklılıklar post hoc Tukey testi ile analiz edildi (Okkay ve ark., 2021). İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.001$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. MTT Analizi

4.1.1. Eikosapentaenoik asit (EPA)

Çalışmamızda, 6-OHDA grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hücre canlılığında istatistiksel olarak çok anlamlı bir azalma gözlemlenirken, EPA ile tedavi edilen gruplarda, EPA'nın etkisinin konsantrasyona bağlı olduğu görülmektedir. Düşük dozlarda (0.8 ve 1.6 μ M), 6-OHDA grubuna kıyasla anlamlı bir fark görülmemektedir. Orta dozlarda (3.2 ve 6.4 μ M), canlılık oranı hafifçe artmıştır, bu da 6-OHDA'ya karşı bir koruyucu etki sağladığını göstermektedir. Yüksek dozlarda (12.8 μ M), daha güçlü bir koruyucu etki gözlenmiş (** $p < 0.001$), canlılık oranı 6-OHDA grubuna kıyasla çok anlamlı şekilde artmıştır. 25.6 μ M dozunda canlılık oranı 12.8 μ M'ye benzer düzeydedir, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermemektedir (Şekil 4.1).

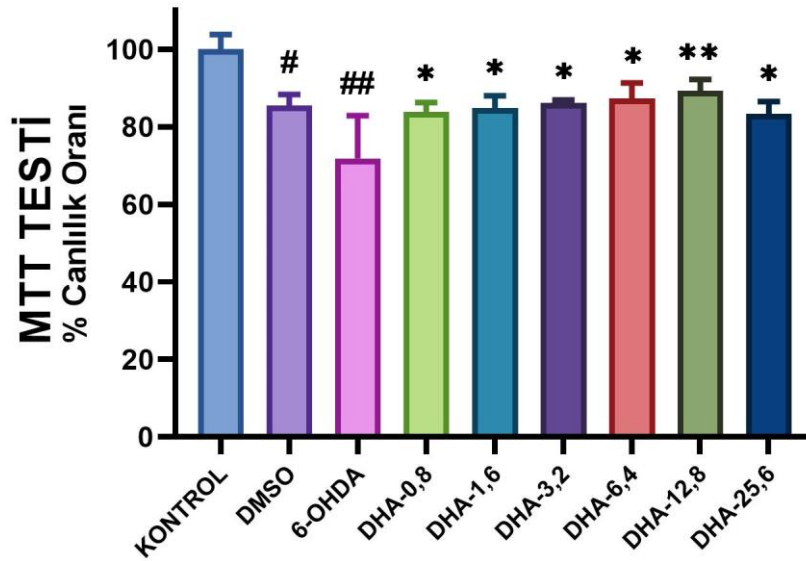


Şekil 4.1. Hücre canlılık testi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

4.1.2. Dokosaheksanoik asit (DHA)

Çalışmamızda, 6-OHDA grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hücre canlılığında istatistiksel olarak çok anlamlı bir azalma gözlemlenirken ($## p < 0.001$), DHA ile tedavi edilen gruplarda DHA'nın, doza bağlı bir şekilde 6-OHDA'nın toksik etkilerini azalttığı görülmektedir. DHA ile tedavi edilen gruplarda DHA'nın 0.8, 1.6, 3.2 ve 6.4 μM dozlarında 6-OHDA grubuna kıyasla anlamlı bir artış görülmektedir ($* p < 0.05$). Özellikle, DHA'nın 12.8 μM dozunda en belirgin iyileşme görülmüştür ve canlılık oranı 6-OHDA grubuna kıyasla çok anlamlı şekilde artmıştır ($**p < 0.001$). 25.6 μM dozunda canlılık oranı 6-OHDA'ya göre anlamlı bir şekilde artmış olsa da, 12.8 μM konsantrasyonuna kıyasla etkisi biraz daha azdır (Şekil 4.2).

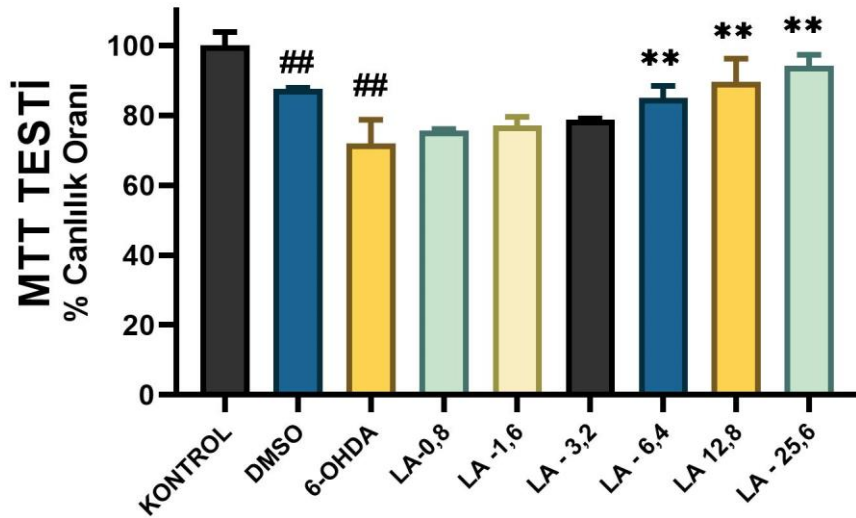


Şekil 4.2. Hücre canlılık testi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

4.1.3. Linoleik asit (LA)

Çalışmamızda, 6-OHDA grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmektedir ($## p < 0.001$). Bu da 6-OHDA'nın hücreler üzerinde toksik bir etkisi olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. LA ile tedavi edilen gruplarda LA'nın koruyucu etkisi, doza bağlı bir şekilde artmaktadır. 0.8 μM ve 1.6 μM dozlarında 6-OHDA grubuna göre küçük bir iyileşme gözlenmekle birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. 3.2 μM dozunda hafif bir iyileşme görülse de anlamlılık gösterilmemiştir. 6.4 μM dozunda 6-OHDA'ya kıyasla anlamlı bir artış sağlanmıştır. 12.8 ve 25.6 μM dozlarında canlılık oranı en yüksek seviyeye ulaşmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülmüştür ($** p < 0.001$). Özellikle, LA'nın 25.6 μM dozunda en anlamlı sonuçlar bulunmuştur (Şekil 4.3).



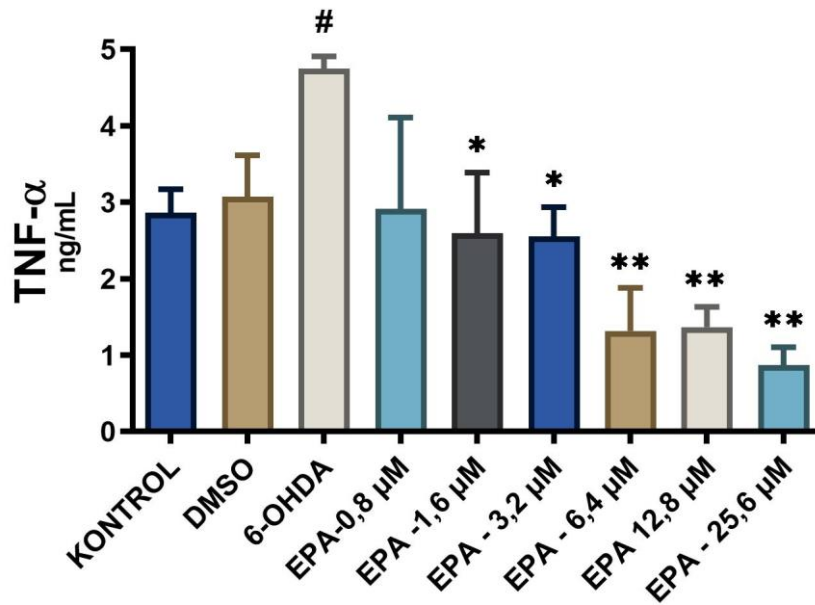
Şekil 4.3. Hücre canlılık testi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

4.2. ELISA Analizi Sonuçları

4.2.1. Eikosapentaenoik asit

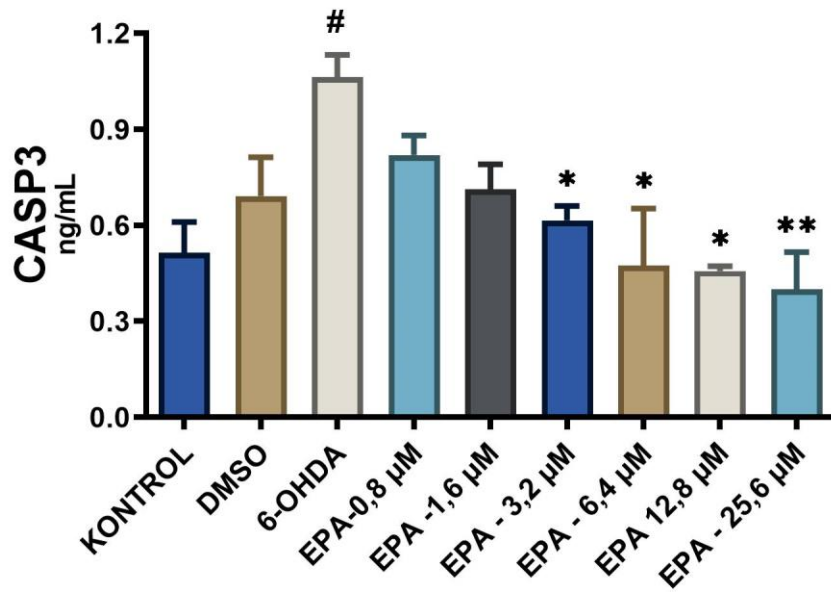
TNF- α seviyeleri, 6-OHDA grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde artış göstermektedir (# $p < 0.05$). Bu, 6-OHDA'nın inflamatuvar bir yanıtı tetiklediğini göstermektedir. EPA ile tedavi edilen gruplarda 0.8 μ M dozunda TNF- α seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. 1.6 μ M ve 3.2 μ M dozlarında TNF- α düzeylerinde kısmi bir azalma olmuş, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır (* $p < 0.05$). 6.4 μ M dozunda TNF- α seviyesinde daha belirgin bir azalma görülmüştür (* $p < 0.05$). 12.8 μ M ve 25.6 μ M dozlarında TNF- α seviyelerinde en belirgin düşüşler gözlenmiş ve bu düşüşler istatistiksel olarak çok anlamlıdır (** $p < 0.001$). Bu sonuçlar, EPA'nın inflamasyonu azaltıcı etkisinin, 6-OHDA kaynaklı toksisiteye karşı koruma sağladığını göstermektedir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. TNF- α analizi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

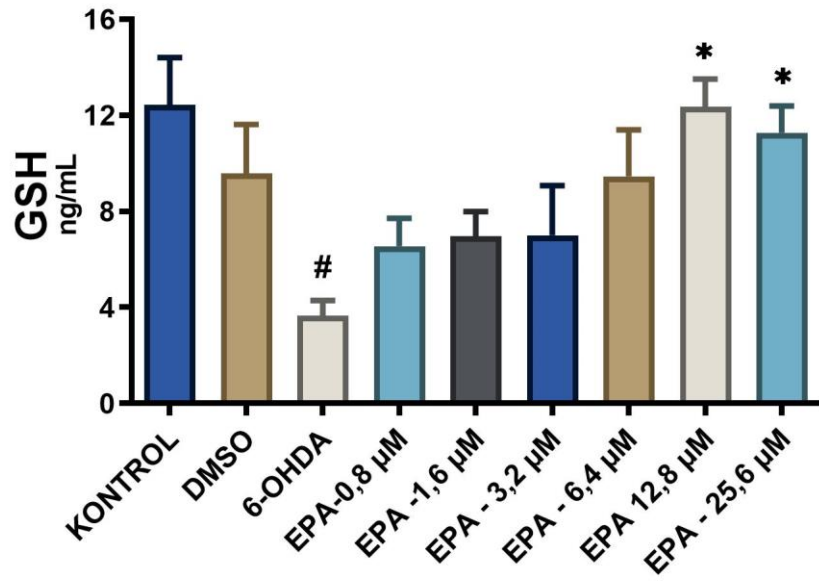
Caspase 3 analiz sonuçlarına göre, 6-OHDA grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış gözlenmektedir (# $p < 0.05$). EPA ile tedavi edilen gruplarda 0.8 ve 1.6 μM dozlarında caspase 3 seviyelerinde bir azalma gözlenmiştir, fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. 3.2 μM dozunda caspase 3 düzeylerinde kısmi bir azalma görülmektedir. 6.4 ve 12.8 μM dozlarında caspase 3 seviyesinde daha belirgin bir azalma görülmüştür (* $p < 0.05$). 25.6 μM dozunda caspase 3 seviyelerinde en belirgin düşüş gözlenmiş ve bu düşüş istatistiksel olarak çok anlamlıdır (** $p < 0.001$). Bu sonuçlar, EPA'nın inflamasyonu azaltıcı etkisinin, 6-OHDA kaynaklı toksisiteye karşı koruma sağladığını göstermektedir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Caspase 3 analizi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

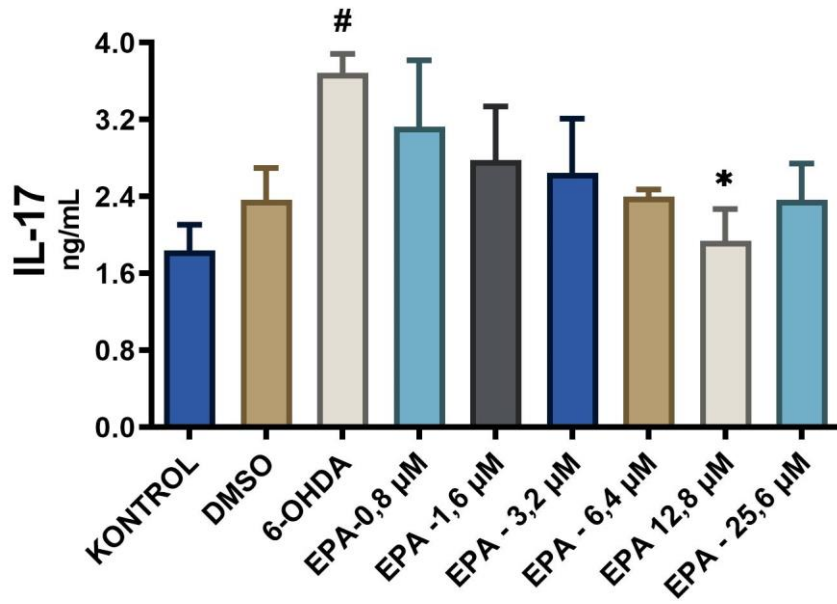
Çalışmamız kapsamında gerçekleştirilen GSH analizi sonuçlarına göre, 6-OHDA grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde azalan GSH düzeyleri tespit edilmiştir (# $p < 0.05$). EPA ile tedavi edilen gruplarda 6-OHDA grubuna kıyasla GSH düzeylerinde bir artış gözlenmiştir, fakat EPA'nın 0.8, 1.6, 3.2 ve 6.4 μM dozlarında bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. EPA'nın 12.8 μM dozu, tedavi uygulanan gruplar arasında en anlamlı GSH artışını sağlayan doz olarak ortaya çıkmıştır (* $p < 0.05$). 25.6 μM dozu 6-OHDA'ya göre anlamlı bir şekilde artmış olsa da, 12.8 μM konsantrasyonuna kıyasla etkisi biraz daha azdır. Bu bulgular, EPA'nın oksidatif stresin azaltılması ve hücrel antioksidan kapasitenin artırılması konusundaki potansiyel terapötik etkisine işaret etmektedir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. GSH analizi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

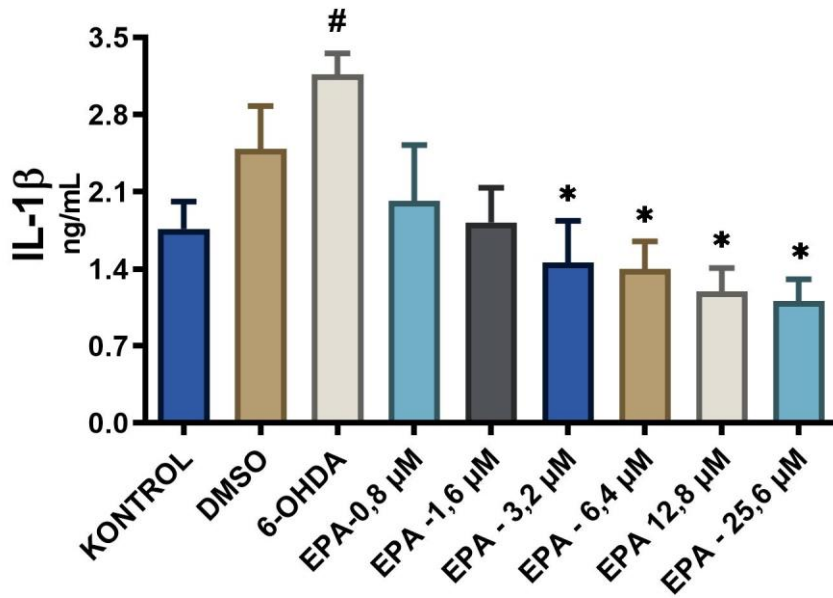
IL-17 seviyeleri, Parkinson grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde artış göstermektedir (# $p < 0.05$). EPA ile tedavi edilen gruplarda EPA'nın 0.8 μM ve 1.6 μM dozlarında 6-OHDA grubuna kıyasla IL-17 seviyelerinde bir azalma gözlenmektedir, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. 3.2 μM ve 6.4 μM dozlarında IL-17 seviyeleri, 6-OHDA grubuna kıyasla daha belirgin şekilde düşmüştür. 12,8 μM dozunda IL-17 seviyesinin 6-OHDA grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığını göstermektedir (* $p < 0.05$). Bu sonuçlar EPA'nın inflamasyonu kontrol etmek için potansiyel bir tedavi ajanı olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. İnterlökin 17 (IL-17) analizi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

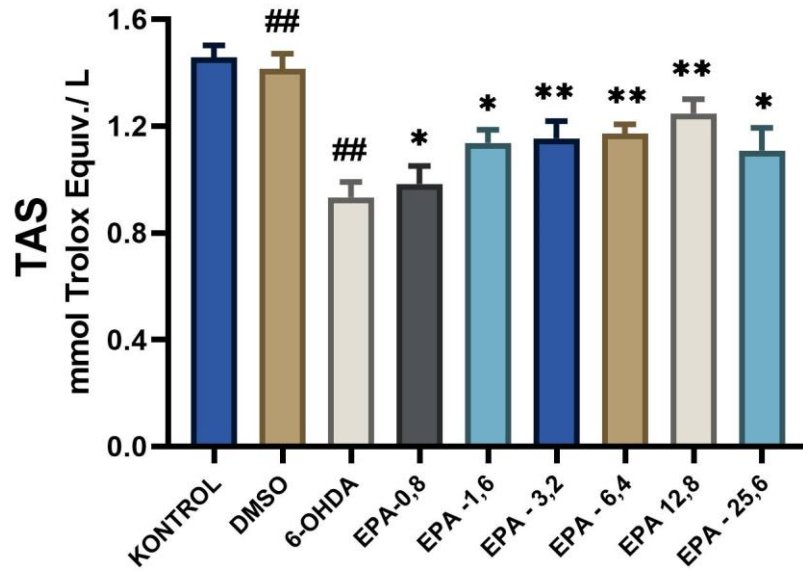
İnterlökin 1-Beta (IL-1 β) seviyeleri, 6-OHDA grubu, kontrol grubuna kıyasla IL-1 β seviyesini anlamlı şekilde artırmıştır (# p < 0.05). Bu, 6-OHDA'nın inflamatuvar yanıtı tetiklediğini ve proinflamatuvar bir etki oluşturduğunu göstermektedir. EPA ile tedavi edilen tüm dozlarda IL-1 Beta seviyelerinde 6-OHDA grubuna kıyasla bir azalma görülmektedir, ancak EPA'nın 0.8 μ M ve 1.6 μ M dozlarındaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. EPA'nın 3.2 μ M, 6.4 μ M, 12.8 μ M ve 25.6 μ M dozlarında 6-OHDA grubuna kıyasla IL-1 Beta seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlenmektedir (*p < 0.05). EPA'nın 6.4 μ M, 12.8 μ M ve 25.6 μ M dozları inflamasyon seviyesini kontrol grubuna yakın bir düzeye indirmiştir. Özellikle EPA-25,6 μ M dozu IL-1 Beta seviyesini en düşük düzeye indirmiştir. Bu, EPA'nın inflamasyonu baskılamada en etkili olduğu dozun 25,6 μ M olduğunu göstermektedir. Ancak daha yüksek dozların potansiyel toksisiteye neden olup olmadığının dikkatlice değerlendirilmesi gerekir (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. İnterlökin 1-Beta (IL-1 β) analizi sonuçları

* p < 0.05 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** p < 0.001 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # p < 0.05 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## p < 0.001 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

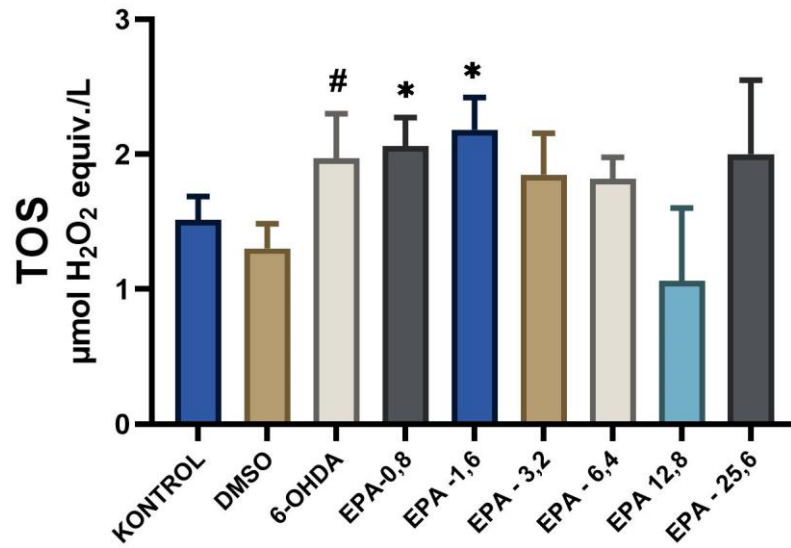
TAS analizi sonuçlarına göre, 6-OHDA grubu, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük TAS seviyesine sahiptir ($## p < 0.001$). Bu, 6-OHDA'nın oksidatif stres oluşturduğunu ve hücrel antioksidan kapasiteyi azalttığını göstermektedir. EPA ile tedavi edilen tüm dozlarda TAS seviyeleri 6-OHDA grubuna kıyasla artmıştır. EPA-0.8 μM dozu 6-OHDA grubuna göre anlamlı bir artış göstermiştir ($*p < 0.05$). EPA-1.6 μM ve EPA-3.2 μM dozları 6-OHDA grubuna göre daha belirgin iyileşme sağlamışlardır. Özellikle EPA-3.2 μM , $**p < 0.001$ ile yüksek anlamlılık göstermiştir. EPA-6.4 μM ve EPA-12.8 μM dozlarında da antioksidan kapasite anlamlı şekilde artmıştır ($**p < 0.001$). Özellikle EPA-12,8 μM dozunda TAS seviyesi en yüksek değere ulaşmıştır. EPA-25.6 μM dozunda, TAS seviyesinde bir artış gözlemlenmiştir, ancak daha yüksek dozlarda etkinin artmadığı dikkat çekmektedir. Sonuç olarak, EPA oksidatif stresin önlenmesinde ve toplam antioksidan kapasitenin artırılmasında etkili olmuştur (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. TAS analizi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

TOS analiz sonuçlarına göre, 6-OHDA grubu kontrol grubuna kıyasla TOS seviyesini anlamlı ölçüde artırarak oksidatif stresi yükseltmiştir (# $p < 0.05$). EPA ile tedavi edilen gruplarda EPA-0.8 μM dozu 6-OHDA grubuna kıyasla oksidan seviyesinde bir düşüş sağlamıştır, ancak anlamlı bir fark oluşmamıştır. Düşük dozun oksidatif stresi azaltmada sınırlı etkisi vardır. EPA-1.6 μM dozu oksidan seviyesi anlamlı şekilde artmış (* $p < 0.05$) ve 6-OHDA grubuna göre daha yüksek bir değer göstermiştir. Bu durum, bu dozun hücrel stres mekanizmasını artırmış olabileceğini düşündürür. EPA-3.2 μM dozu oksidan seviyesini bir miktar düşürmüştür, ancak anlamlı bir etki göstermemiştir. EPA-6.4 μM ve EPA-12.8 μM dozlarında oksidan seviyesinde belirgin bir düşüş görülmüştür. Özellikle EPA-12.8 μM dozu, oksidan seviyesini anlamlı şekilde düşürmüştür ve kontrol grubuna yakın bir düzeye getirmiştir. Bu, bu dozun oksidatif stresi azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. EPA-25.6 μM dozunda oksidan seviyesi tekrar artmıştır. Bu dozun hücreler için toksik olabileceği düşünülebilmektedir (Şekil 4.10).

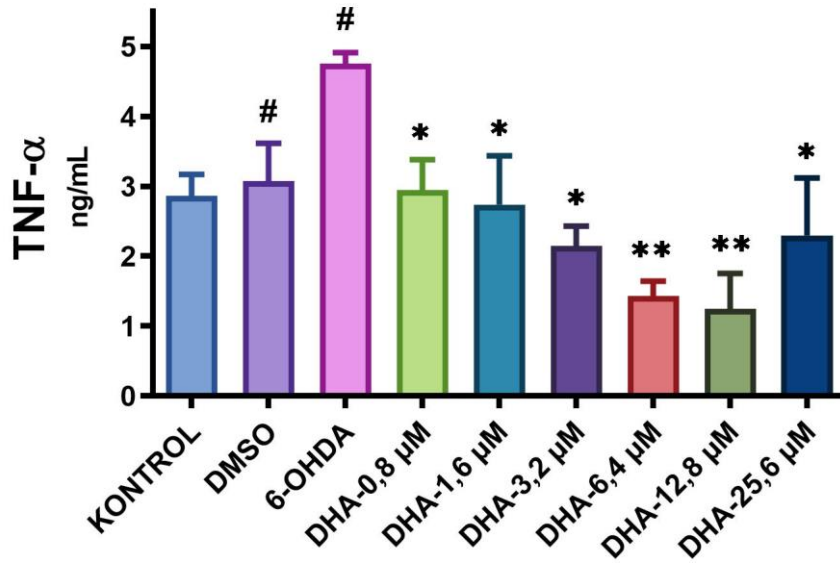


Şekil 4.10. TOS analizi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

4.2.2. Dokosaheksanoik asit (DHA)

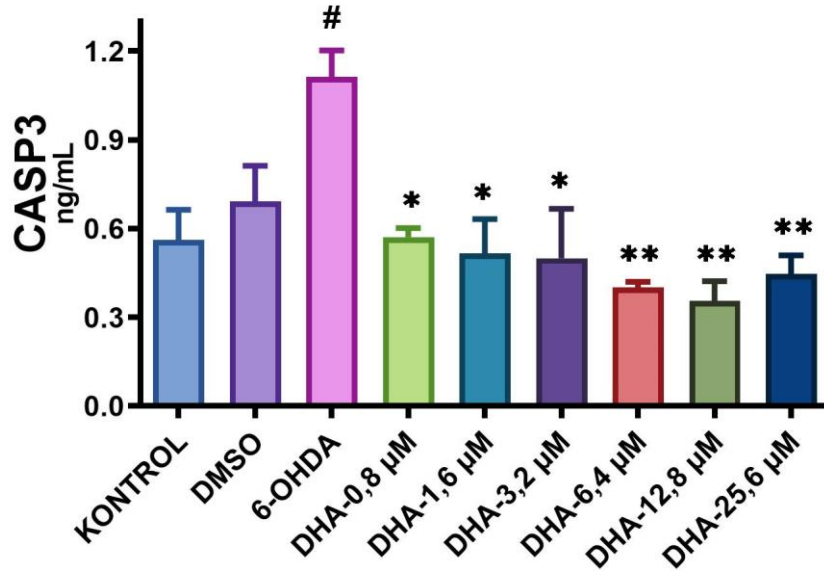
TNF- α seviyeleri, Parkinson grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde artış görülmektedir ($\#p < 0.05$). DHA ile tedavi edilen gruplarda DHA'nın tüm dozlarında TNF- α seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. 0.8 μ M ve 1.6 μ M DHA dozlarında TNF- α seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. 3.2 μ M dozunda bu azalma daha anlamlıdır ($*p < 0.05$). 6.4 μ M ve 12.8 μ M DHA dozlarında TNF- α seviyelerinde çok anlamlı bir azalma görülmektedir ($**p < 0.001$). Özellikle 12.8 μ M dozunda en etkili düşüşü sağlayarak DHA'nın anti-inflamatuar etkisini ortaya koymaktadır (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Tümör Nekroz Faktör (TNF- α) analizi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

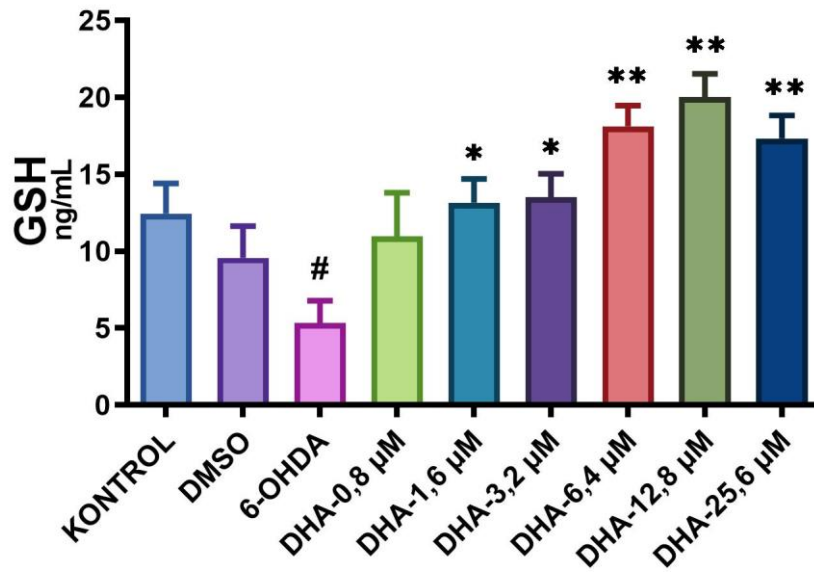
Caspase 3 seviyeleri, 6-OHDA grubu, kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde artmaktadır (# $p < 0.05$). Bu, 6-OHDA'nın hücrelerde apoptozu artırarak hücre ölümüne neden olduğunu göstermektedir. DHA ile tedavi uygulanan gruplarda DHA, doz bağımlı olarak bu etkiyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltmaktadır. DHA ile tedavi edilen, DHA'nın 0.8 μM , 1.6 μM ve 3.2 μM dozlarında caspase 3 seviyeleri 6-OHDA grubuna göre anlamlı şekilde azalmıştır (* $p < 0.05$). DHA 6.4 μM , 12.8 μM ve 25.6 μM dozlarında ise caspase 3 seviyelerindeki azalma daha anlamlıdır (** $p < 0.001$). Özellikle DHA'nın 12.8 μM dozunda bu etki daha belirgin olarak görülmektedir. Bu bulgular, DHA'nın nöroprotektif etkisini desteklemektedir (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Caspase 3 analizi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

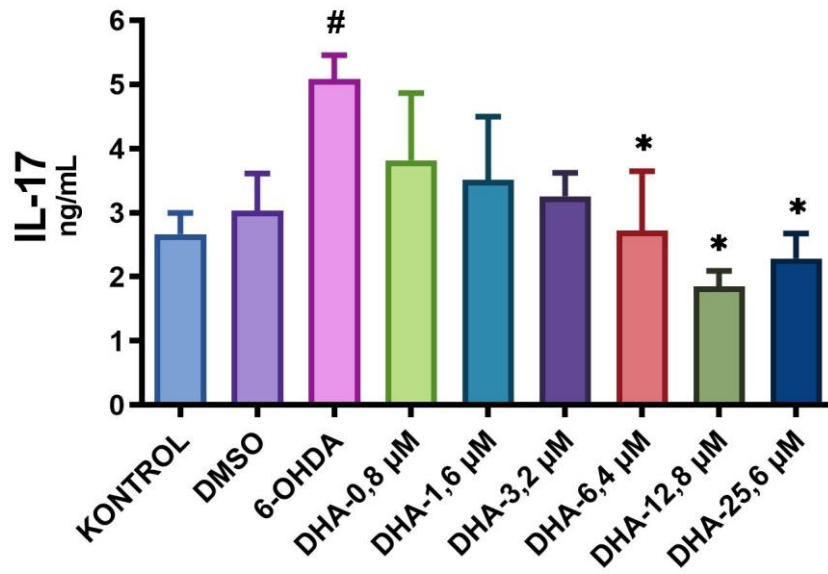
Çalışmamız kapsamında gerçekleştirilen GSH analizi sonuçlarına göre, 6-OHDA grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde azalan GSH düzeyleri tespit edilmiştir (# $p < 0.05$). DHA ile tedavi edilen tüm gruplarda 6-OHDA grubuna kıyasla GSH düzeylerinde bir artış gözlenmiştir, fakat DHA'nın 0.8 μM dozunda bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. DHA'nın 1.6 μM ve 3.2 μM dozlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlıdır (* $p < 0.05$). DHA'nın 6.4 μM ve 12.8 μM dozu, tedavi uygulanan gruplar arasında en anlamlı GSH artışını sağlayan doz olarak ortaya çıkmıştır (** $p < 0.001$). Özellikle DHA'nın 12.8 μM dozunda bu artış daha belirgin olarak görülmektedir. DHA'nın 25.6 μM dozu 6-OHDA'ya göre anlamlı bir şekilde artmış olsa da, 12.8 μM konsantrasyonuna kıyasla etkisi biraz daha azdır. Bu bulgular, DHA'nın oksidatif stresin azaltılması ve hücrel antioksidan kapasitenin artırılması konusundaki potansiyel terapötik etkisine işaret etmektedir (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. GSH analizi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

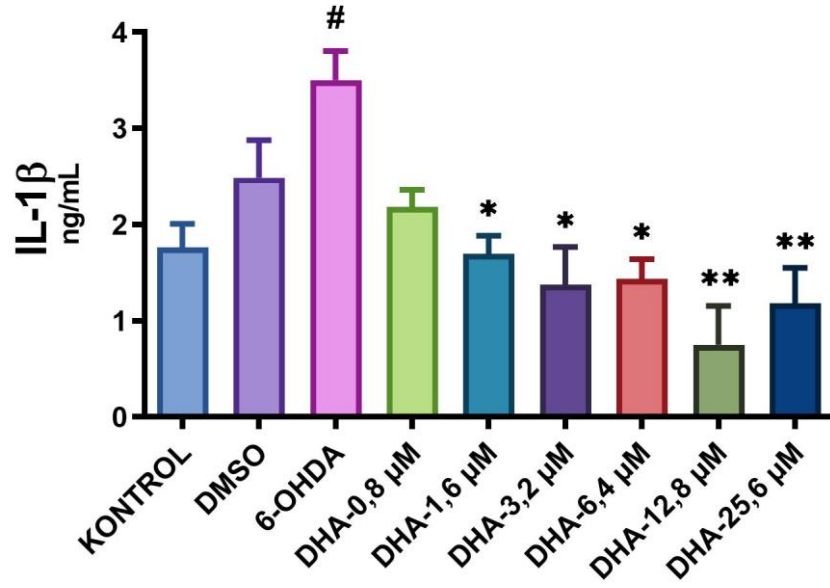
Çalışmamızda gerçekleştirilen interlökin 17 (IL-17) analizi sonuçlarına göre, 6-OHDA grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek IL-17 seviyelerine sahiptir (# $p < 0.05$). Bu, 6-OHDA'nın inflamatuvar bir yanıt oluşturarak IL-17 seviyelerini artırdığını göstermektedir. DHA ile tedavi edilen gruplarda DHA'nın 0.8 μM , 1.6 μM ve 3.2 μM dozlarında IL-17 seviyeleri 6-OHDA grubuna kıyasla azalmıştır fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. DHA'nın 6.4 μM , 12.8 μM ve 25.6 μM dozlarında IL-17 seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlenmektedir (* $p < 0.05$). Bu azalış, tedavi uygulanan gruplar içinde DHA'nın 12.8 μM dozunda en belirgin şekilde ortaya çıkmaktadır (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. İnterlökin 17 (IL-17) analizi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

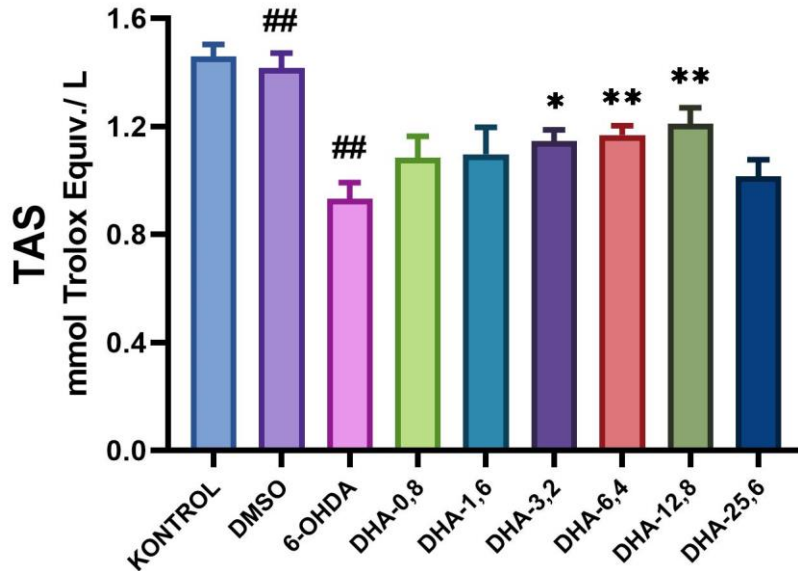
İnterlökin 1-Beta (IL-1 β) seviyeleri, Parkinson grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde artmıştır (# p < 0.05). Bu, 6-OHDA'nın inflamatuvar yanıtı tetiklediğini ve proinflamatuvar bir etki oluşturduğunu göstermektedir. DHA ile tedavi edilen tüm dozlarda IL-1 β seviyelerinde 6-OHDA grubuna kıyasla bir azalma görülmektedir, ancak 0.8 μ M dozundaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. DHA ile tedavi edilen 1.6 μ M, 3.2 μ M ve 6.4 μ M dozlarındaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır (* p < 0.05). DHA'nın 12.8 μ M ve 25.6 μ M dozlarındaki IL-1 β seviyelerinde 6-OHDA grubuna kıyasla istatistiksel olarak çok daha anlamlı bir azalma görülmektedir (** p < 0.001). Özellikle DHA'nın 12.8 μ M dozunda en etkili sonuçlar bulunmuştur (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. İnterlökin 1-Beta (IL-1 β) analizi sonuçları

* p < 0.05 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** p < 0.001 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # p < 0.05 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## p < 0.001 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

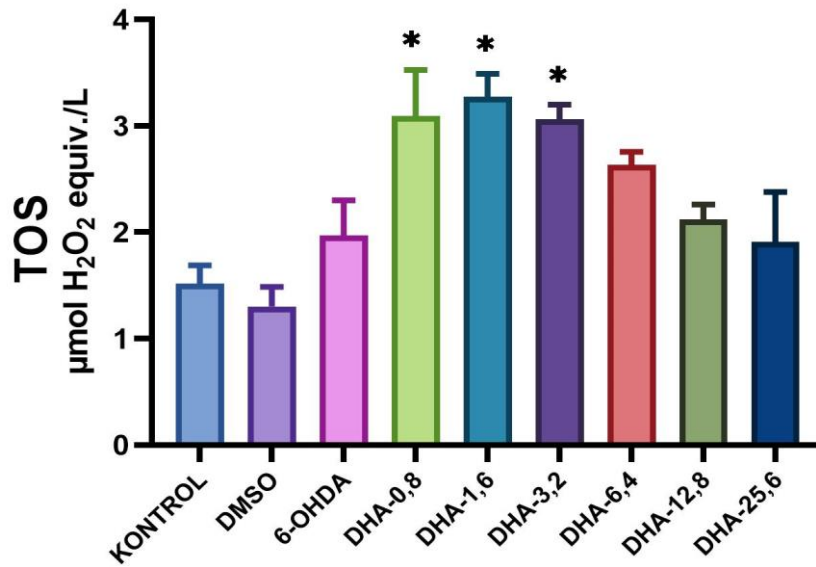
TAS analizi sonuçlarına göre, 6-OHDA grubu, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük TAS seviyesine sahiptir ($## p < 0.001$). Bu, 6-OHDA'nın oksidatif stres oluşturduğunu ve hücrel antioksidan kapasiteyi azalttığını göstermektedir. DHA ile tedavi edilen tüm dozlarda TAS seviyeleri 6-OHDA grubuna kıyasla artmıştır. DHA-0.8 μM ve 1.6 μM dozları 6-OHDA grubuna göre TAS seviyesinde belirgin bir artış gözlenmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuyor. DHA-3.2 μM dozunda 6-OHDA grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmektedir ($* p < 0.05$). DHA-6.4 μM ve DHA-12.8 μM dozlarında 6-OHDA grubuna kıyasla çok anlamlı derecede TAS seviyesinde artış gözlenmektedir ($** p < 0.001$). Bu, DHA'nın oksidatif strese karşı potansiyel koruyucu etkisini göstermektedir. DHA-25.6 μM dozunda, TAS seviyesinde bir artış gözlemlenmiştir, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirtilmemiştir. Bu sonuçlar, DHA'nın antioksidan savunmayı güçlendirme potansiyeli taşıdığını ve oksidatif strese karşı belirli dozlarda koruyucu etki gösterebileceğini düşündürmektedir (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. TAS analizi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

TOS analiz sonuçlarına göre, 6-OHDA grubu, kontrol grubuna kıyasla oksidatif stres seviyelerini önemli ölçüde artırmamış gibi görünmektedir. Bu durum, 6-OHDA'nın oksidatif stres seviyelerini tek başına anlamlı ölçüde artırmadığını, ancak diğer mekanizmalar (inflamasyon, apoptoz vb.) üzerinden hücrel hasara yol açtığını düşündürülebilir. DHA'nın 0.8 μ M, 1.6 μ M ve 3.2 μ M gruplarında TOS seviyeleri 6-OHDA grubuna kıyasla anlamlı bir artış göstermektedir (* $p < 0.05$). Bu düşük ve orta doz DHA'nın oksidan seviyelerini artırabileceğini göstermektedir. DHA'nın 6.4 μ M, 12.8 μ M ve 25.6 μ M gruplarında ise TOS seviyeleri düşmeye başlamış, ancak 6-OHDA grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu yüksek dozlar DHA'nın oksidatif stres üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını veya etkisinin azaldığını gösterebilir (Şekil 4.17).

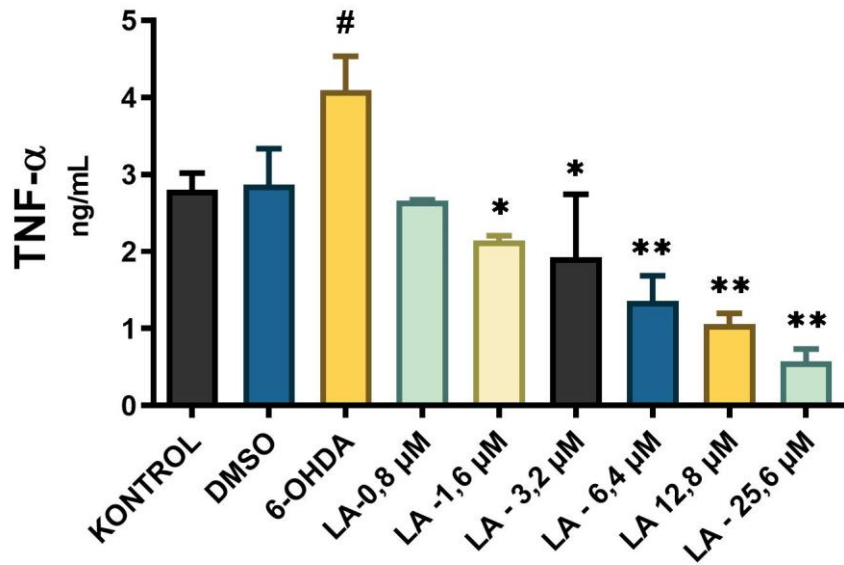


Şekil 4.17. TOS analizi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

4.2.3. Linoleik Asit

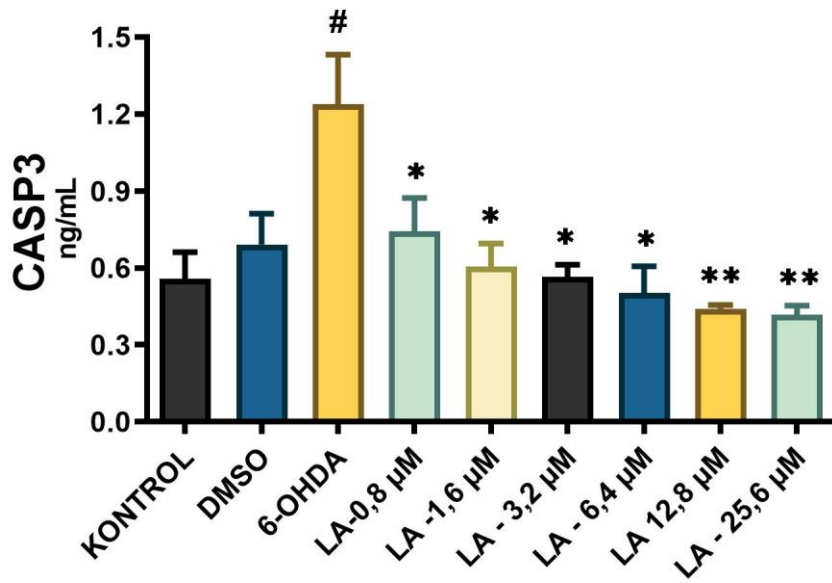
TNF- α seviyeleri, Parkinson grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde artış göstermektedir (# $p < 0.05$). Bu, 6-OHDA'nın inflamatuvar bir yanıtı tetiklediğini göstermektedir. LA ile tedavi edilen gruplarda 0.8 μM dozunda TNF- α seviyesinde anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. LA'nın 1.6 μM ve 3.2 μM dozlarında TNF- α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (* $p < 0.05$). 6.4 μM dozunda TNF- α seviyesinde daha belirgin bir azalma görülmüştür. LA'nın 12.8 μM ve 25.6 μM dozlarında TNF- α seviyelerinde en belirgin düşüşler gözlenmiş ve bu düşüşler istatistiksel olarak çok anlamlıdır (** $p < 0.001$). LA ile tedavi edilen tüm gruplar arasında, özellikle LA'nın 25.6 μM dozunda en etkili sonuçlar bulunmuştur (** $p < 0.001$). Bu sonuçlar, LA'nın inflamasyonu azaltıcı etkisinin, 6-OHDA kaynaklı toksisiteye karşı koruma sağladığını göstermektedir (Şekil 4.18)



Şekil 4.18. Tümör Nekroz Faktör (TNF- α) analizi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

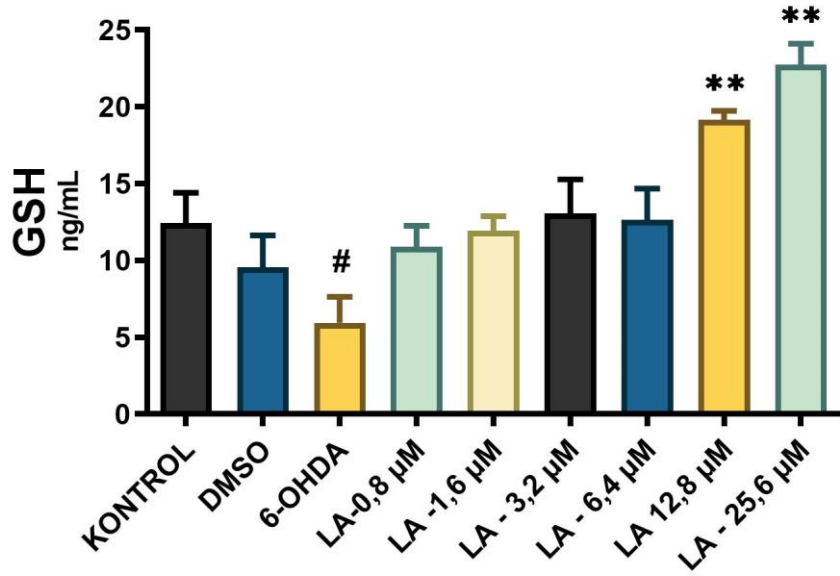
Caspase 3 seviyeleri, Parkinson grubunda kontrol grubuna kıyasla caspase 3 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış görülmektedir (# $p < 0.05$). Bu, 6-OHDA'nın hücrelerde apoptotik süreci tetiklediğini ve oksidatif stres yoluyla hücre ölümüne neden olduğunu göstermektedir. LA ile tedavi edilen gruplarda 0.8, 1.6, 3.2 ve 6.4 μM dozlarında caspase-3 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmesi (* $p < 0.05$), LA'nın apoptotik süreci baskılayabildiğini göstermektedir. LA'nın 12.8 ve 25.6 μM dozlarındaki azalma istatistiksel olarak çok daha anlamlıdır (** $p < 0.001$). LA ile tedavi edilen tüm gruplar arasında, özellikle LA'nın 25.6 μM dozunda en etkili sonuçlar bulunmuştur. LA, 6-OHDA'nın neden olduğu caspase-3 aktivasyonunu inhibe ederek hücre ölümünü azaltmaktadır. Bu etki, özellikle yüksek dozlarda daha belirgin hale geliyor, bu da LA'nın güçlü bir nöroprotektif potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir (Şekil 4.19).



Şekil 4.19. Caspase 3 analizi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

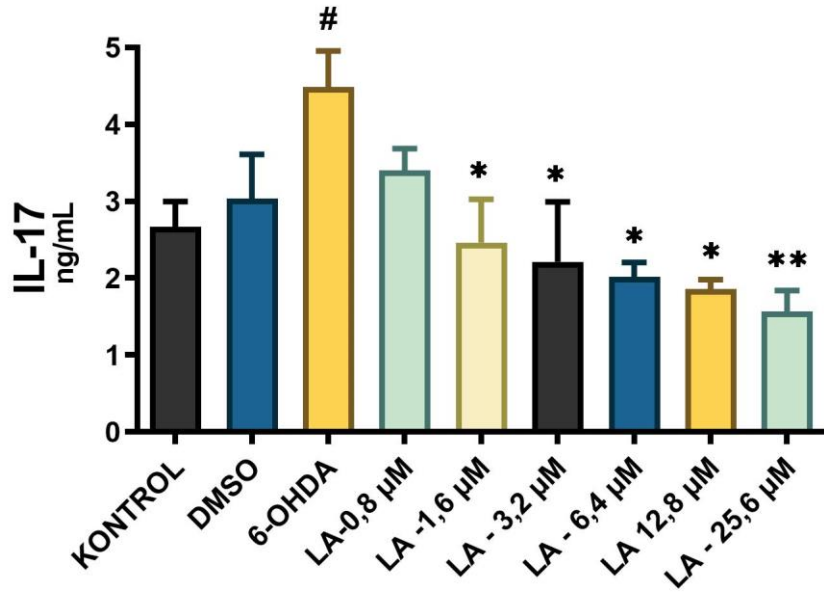
Çalışmamız kapsamında gerçekleştirilen GSH analizi sonuçlarına göre, 6-OHDA grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde azalan GSH düzeyleri tespit edilmiştir (# $p < 0.05$). LA ile tedavi edilen gruplarda 6-OHDA grubuna kıyasla GSH düzeylerinde bir artış gözlenmiştir, fakat LA'nın 0.8, 1.6, 3.2 ve 6.4 μM dozlarında bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. LA'nın 12.8 μM ve 25.6 μM dozları, tedavi uygulanan gruplar arasında en anlamlı GSH artışını sağlayan dozlar olarak ortaya çıkmaktadır (** $p < 0.001$). Özellikle, LA'nın 25.6 μM dozu, tedavi uygulanan gruplar arasında en belirgin GSH artışını sağlayan doz olarak ortaya çıkmıştır. Bu bulgular, LA'nın oksidatif stresin azaltılması ve hücrel antioksidan kapasitenin artırılması konusundaki potansiyel terapötik etkisini göstermektedir (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. GSH analizi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

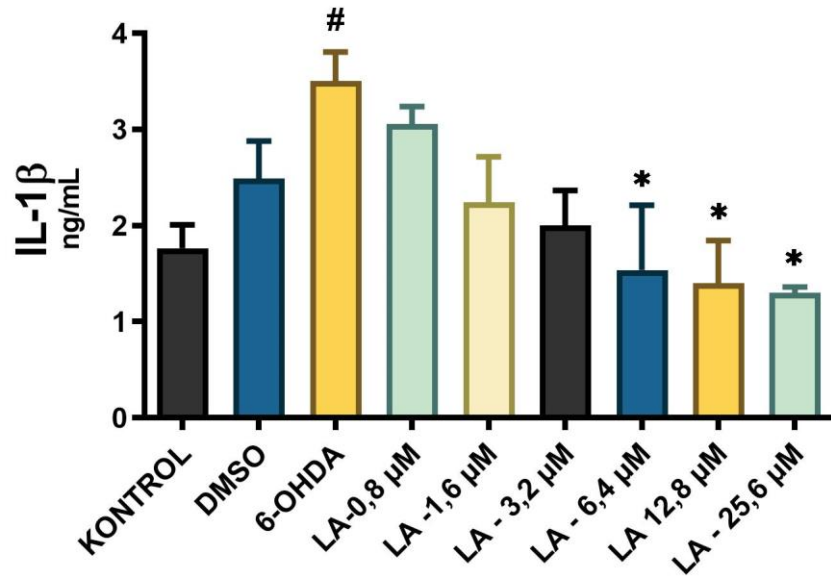
IL-17 analiz sonuçlarına göre, 6-OHDA grubu kontrol grubuna kıyasla IL-17 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmektedir (# $p < 0.05$). Bu 6-OHDA'nın inflamatuvar yanıtı tetiklediğini ve pro-inflamatuvar etkisinin belirgin olduğunu göstermektedir. 0.8 μM dozunda hafif bir azalma görülmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu dozun IL-17 seviyelerini baskılamada yeterince güçlü olmadığı söylenebilmektedir. 1.6, 3.2, 6.4 ve 12.8 μM dozlarında IL-17 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmesi (* $p < 0.05$), LA'nın inflamasyonu baskılayıcı etkisinin başladığını göstermektedir. Uygulanan bu tedavi gruplar arasında en etkili olan LA dozu, özellikle LA'nın 25,6 μM dozu olarak görülmektedir (** $p < 0.001$). En yüksek dozda (25.6 μM) IL-17 seviyelerindeki büyük düşüş, LA'nın güçlü anti-inflamatuvar özelliklere sahip olabileceğini düşündürmektedir (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. İnterlökin 17 (IL-17) analizi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

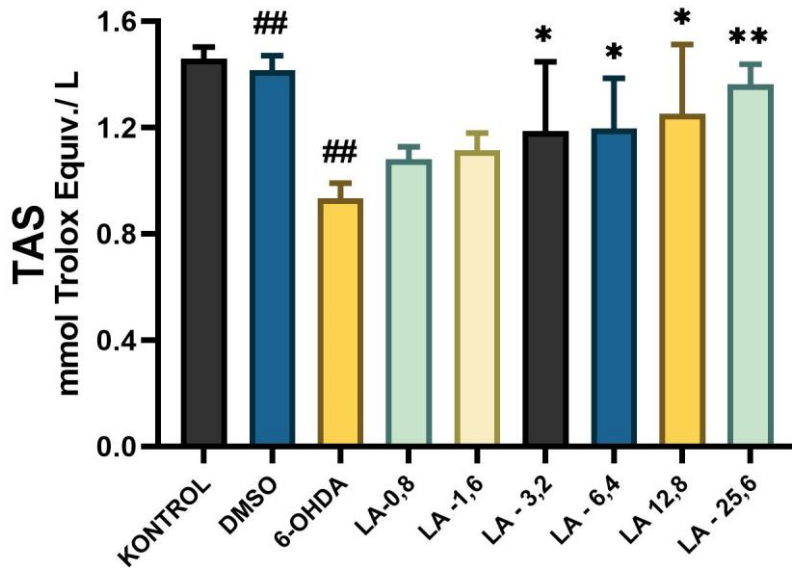
IL-1 β analiz sonuçlarına göre, 6-OHDA grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında IL-1 β seviyesinde istatistiksel anlamlı bir biçimde artma gözlenmektedir (# p < 0.05). LA ile tedavi uygulanan gruplarda 6- OHDA grubuna kıyasla 0.8, 1.6 ve 3.2 μ M dozlarında IL-1 β seviyesinde bir azalma gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu, düşük dozların inflamasyonu baskılamada yetersiz olabileceğini göstermektedir. 6.4, 12.8 ve 25.6 μ M dozlarında IL-1 β seviyesinde anlamlı bir azalma gözlenmesi (* p < 0.05), LA'nın inflamasyonu baskılayıcı etkisinin belirginleştiğini göstermektedir. Bu tedavi uygulanan gruplar arasında en etkili olan LA dozu, özellikle LA'nın 25.6 μ M dozu olarak belirlenmektedir. LA, 6-OHDA'nın tetiklediği inflamasyonu baskılayarak IL-1 β seviyelerini azaltmaktadır. Düşük dozlarda bu etki sınırlıyken, 6.4 μ M ve üzerindeki dozlarda istatistiksel olarak anlamlı hale gelmektedir. Bu da LA'nın doza bağımlı olarak anti-inflamatuar etki gösterdiğini ve yüksek dozlarda nöroinflamasyonu daha etkili bir şekilde baskılayabileceğini düşündürmektedir. (Şekil 4.22).



Şekil 4.22. İnterlökin 1 Beta (IL-1 β) analizi sonuçları

* p < 0.05 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** p < 0.001 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # p < 0.05 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## p < 0.001 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

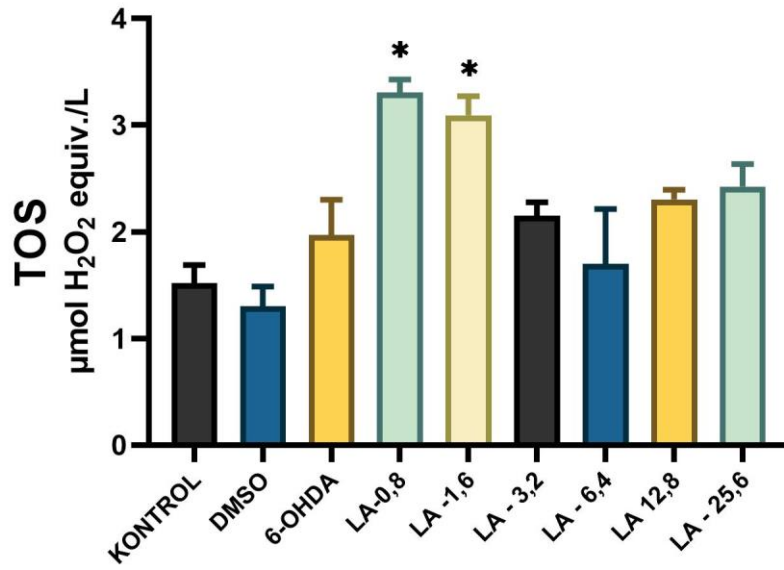
TAS analizi sonuçlarına göre, 6-OHDA grubu kontrol grubuna kıyasla TAS seviyesinin çok anlamlı bir şekilde azalması ($## p < 0.001$), 6-OHDA'nın hücrelerde oksidatif stresi artırarak antioksidan savunma sistemini baskıladığını göstermektedir. LA ile tedavi edilen gruplarda LA'nın 0.8 ve 1.6 μM dozlarında TAS seviyesinde bir artış gözlenmekle birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu dozların antioksidan sistem üzerindeki etkisinin zayıf olduğu düşünülmektedir. LA'nın 3.2, 6.4 ve 12.8 μM dozlarında TAS seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmesi ($* p < 0.05$), LA'nın antioksidan kapasiteyi artırıcı etkisinin belirginleştiğini göstermektedir. LA'nın 25.6 μM dozunda bu artış çok daha belirgin olup ($** p < 0.001$), LA'nın oksidatif stresi baskılayarak hücrelerin antioksidan savunmasını güçlü bir şekilde artırdığını göstermektedir. En yüksek dozda gözlenen güçlü artış, LA'nın nöroprotektif potansiyelinin yüksek olduğunu desteklemektedir (Şekil 4.23).



Şekil 4.23. TAS analizi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

TOS analiz sonuçlarına göre 6-OHDA grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında TOS seviyesinde anlamlı bir artış gözlenmemiştir. LA ile tedavi edilen gruplarda LA-0.8 μ M ve LA-1.6 μ M dozları, 6-OHDA grubuna kıyasla anlamlı derecede artmış oksidan seviyeleri gözlemlenmektedir (* $p < 0.05$). Bu durum, düşük dozlarda linoleik asitin oksidan stresi artırabileceğini göstermektedir. Daha yüksek dozlarda (3.2 μ M, 6.4 μ M, 12.8 μ M ve 25.6 μ M), oksidan seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemektedir. Bu durum TOS seviyelerinin artmadığını ve kontrol seviyelerine yakın kaldığını göstermektedir. Bu yüksek dozlarda LA'nın oksidan seviyelerini artırmadığını veya oksidan seviyeleri üzerinde etkisinin minimal olduğunu düşündürmektedir (Şekil 4.24).



Şekil 4.24. TOS analizi sonuçları

* $p < 0.05$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında, ** $p < 0.001$ 6-OHDA ile ilaç dozları kıyaslandığında anlamlı farklılığı, # $p < 0.05$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında, ## $p < 0.001$ 6-OHDA ile kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

4.3. İmmüno Floresan Sonuçları

α -synuclein ve TH ile yapılan immüno floresans boyamalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi (Tablo 4.1, $p<0.001$).

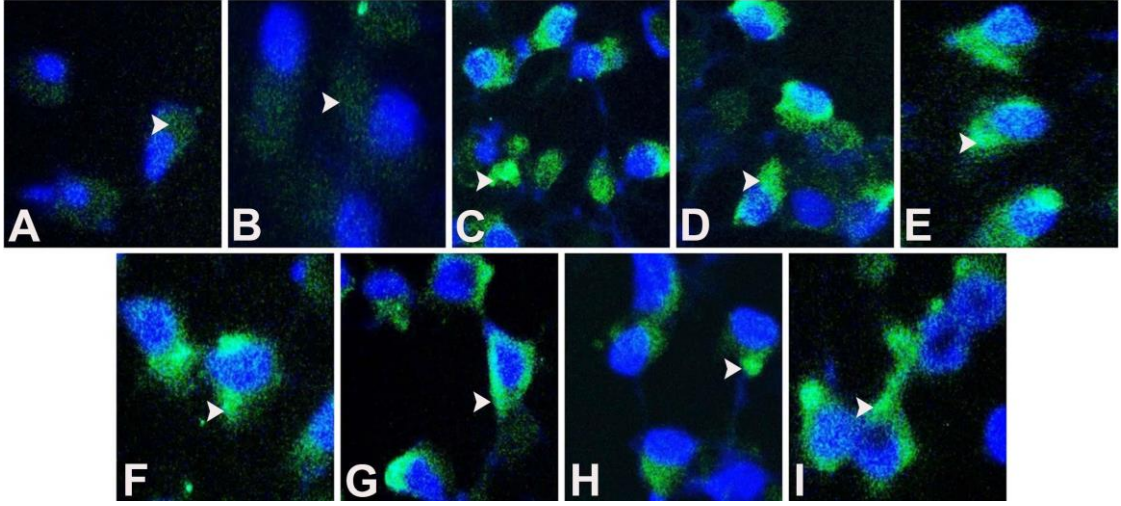
4.3.1.DHA

α -synuclein pozitiflikleri kontrol ve DMSO grubunda hafif düzeydedir. Diğer uygulama gruplarından α -synuclein pozitifliği 6-OHDA, 0.8 μ M, 1.6 μ M, 3.2 μ M, 6.4 μ M ve 25.6 μ M gruplarında şiddetli, 12.8 μ M grubunda orta düzeydedir. TH floresans pozitiflikleri ise α -synuclein' e göre ters bir korelasyondadır. Kontrol ve DMSO grubunda grubunda TH pozitifliği şiddetli, 6.4 μ M, 12.8 μ M ve 25.6 μ M gruplarında orta, 6-OHDA, 0.8 μ M, 1.6 μ M, 3.2 μ M gruplarında ise hafif seviyededir (Şekil 4.25, Şekil 4.26, Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. α -synuclein ve TH immüno floresans boyamalarındaki istatistiksel farklılıklar

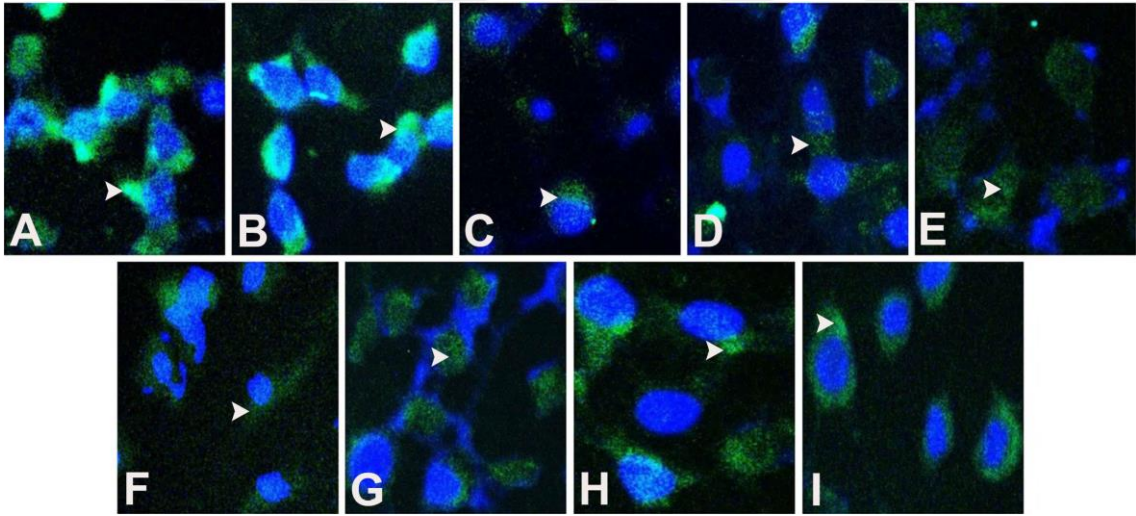
Gruplar	α -synuclein	TH
Kontrol	20.48 $\pm$ 0.92 ^a	38.49 $\pm$ 4.19 ^a
DMSO	22.15 $\pm$ 1.48 ^a	37.18 $\pm$ 3.60 ^a
6-OHDA	42.03 $\pm$ 2.71 ^b	24.91 $\pm$ 2.61 ^b
0.8 μ M	43.92 $\pm$ 3.26 ^b	22.09 $\pm$ 3.19 ^b
1.6 μ M	41.52 $\pm$ 2.03 ^b	23.38 $\pm$ 2.61 ^b
3.2 μ M	40.87 $\pm$ 2.39 ^b	25.04 $\pm$ 3.10 ^b
6.4 μ M	42.29 $\pm$ 4.80 ^b	31.20 $\pm$ 2.62 ^c
12.8 μ M	34.02 $\pm$ 7.09 ^c	33.49 $\pm$ 2.54 ^c
25.6 μ M	42.21 $\pm$ 5.03 ^b	33.05 $\pm$ 2.13 ^c

(a,b,c gruplar arası farklılığı göstermektedir, $p<0.001$).



Şekil 4.25. α -synuclein pozitifliği

A- Kontrol grubu. Hafif düzeyde, B-DMSO grubu. Hafif düzeyde, C- 6-OHDA grubu. Şiddetli düzeyde, D- 0.8 μ M grubu. Şiddetli düzeyde, E-1.6 μ M grubu. Şiddetli düzeyde, F- 3.2 μ M grubu. Şiddetli düzeyde, G- 6.4 μ M grubu. Şiddetli düzeyde, H- 12.8 μ M grubu. Orta düzeyde, I- 25.6 μ M grubu. Şiddetli düzeyde pozitiflikler (okbaşı), IF



Şekil 4.26. TH pozitifliği

A- Kontrol grubu. Şiddetli düzeyde, B-DMSO grubu. Şiddetli düzeyde, C- 6-OHDA grubu. Hafif düzeyde, D- 0.8 μ M grubu. Hafif düzeyde, E-1.6 μ M grubu. Hafif düzeyde, F- 3.2 μ M grubu. Hafif düzeyde, G- 6.4 μ M grubu. Orta düzeyde, H- 12.8 μ M grubu. Orta düzeyde, I- 25.6 μ M grubu. Orta düzeyde pozitiflikler (okbaşı), IF

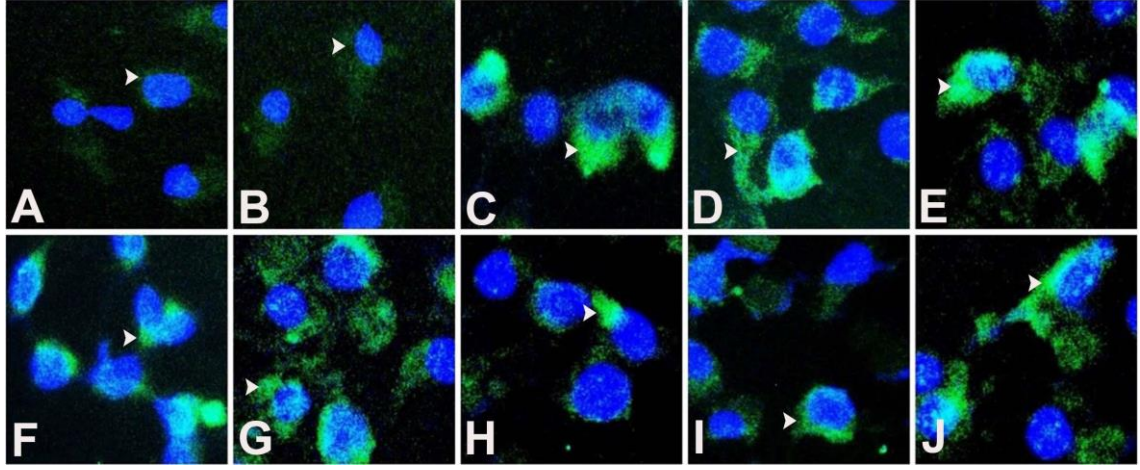
4.3.2. EPA

α -synuclein pozitiflikleri kontrol ve DMSO grubunda hafif düzeydedir. Diğer uygulama gruplarından α -synuclein pozitifliği 6-OHDA, 0.4 μ M, 0.8 μ M, 1.6 μ M, 3.2 μ M ve 25.6 μ M gruplarında şiddetli, 6.4 μ M ve 12.8 μ M grubunda orta düzeydedir. TH floresans pozitiflikleri ise α -synuclein' e göre ters bir korelasyondadır. Kontrol ve DMSO grubunda TH pozitifliği şiddetli, 6.4 μ M, 12.8 μ M ve 25.6 μ M gruplarında orta, 6-OHDA, 0.4 μ M, 0.8 μ M, 1.6 μ M, 3.2 μ M gruplarında ise hafif seviyededir (Şekil 4.27, Şekil 4.28, Tablo 4.2).

Tablo 4.2. α -synuclein ve TH immunfloresans boyamalarındaki istatistiksel farklılıklar

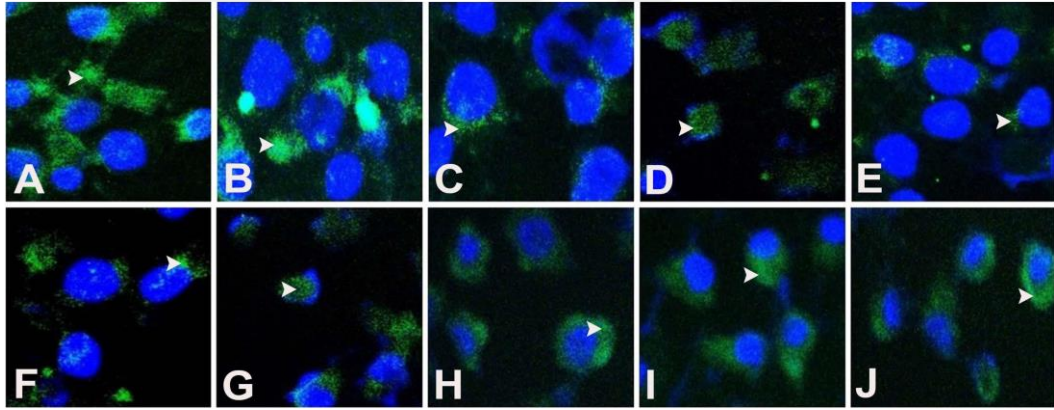
Gruplar	α -synuclein	TH
Kontrol	22.41 $\pm$ 1.27 ^a	38.60 $\pm$ 3.77 ^a
DMSO	25.65 $\pm$ 3.13 ^a	40.83 $\pm$ 1.29 ^a
6-OHDA	44.73 $\pm$ 4.05 ^b	25.16 $\pm$ 6.11 ^b
0.4 μ M	42.17 $\pm$ 2.56 ^b	26.67 $\pm$ 2.83 ^b
0.8 μ M	43.39 $\pm$ 3.45 ^b	23.98 $\pm$ 4.54 ^b
1.6 μ M	44.25 $\pm$ 4.09 ^b	25.84 $\pm$ 2.38 ^b
3.2 μ M	45.82 $\pm$ 2.28 ^b	23.05 $\pm$ 3.21 ^b
6.4 μ M	36.83 $\pm$ 3.08 ^c	33.19 $\pm$ 5.47 ^c
12.8 μ M	34.06 $\pm$ 2.19 ^c	30.56 $\pm$ 3.32 ^c
25.6 μ M	41.97 $\pm$ 5.16 ^b	32.15 $\pm$ 4.05 ^c

(a,b,c gruplar arası farklılığı göstermektedir, p<0.001).



Şekil 4.27. α -synuclein pozitifliği

A- Kontrol grubu. Hafif düzeyde, B-DMSO grubu. Hafif düzeyde, C- 6-OHDA grubu. Şiddetli düzeyde, D- 0.4 μ M grubu. Şiddetli düzeyde E- 0.8 μ M grubu. Şiddetli düzeyde, F-1.6 μ M grubu. Şiddetli düzeyde, G- 3.2 μ M grubu. Şiddetli düzeyde, H- 6.4 μ M grubu. Orta düzeyde, I- 12.8 μ M grubu. Orta düzeyde, J- 25.6 μ M grubu. Şiddetli düzeyde pozitiflikler (okbaşı), IF



Şekil 4.28. TH pozitifliği

A- Kontrol grubu. Şiddetli düzeyde, B-DMSO grubu. Şiddetli düzeyde, C- 6-OHDA grubu. Hafif düzeyde, D- 0.4 μ M grubu. Hafif düzeyde E- 0.8 μ M grubu. Hafif düzeyde, F-1.6 μ M grubu. Hafif düzeyde, G- 3.2 μ M grubu. Hafif düzeyde, H- 6.4 μ M grubu. Orta düzeyde, I- 12.8 μ M grubu. Orta düzeyde, J- 25.6 μ M grubu. Orta düzeyde pozitiflikler (okbaşı), IF

4.3.3. LA

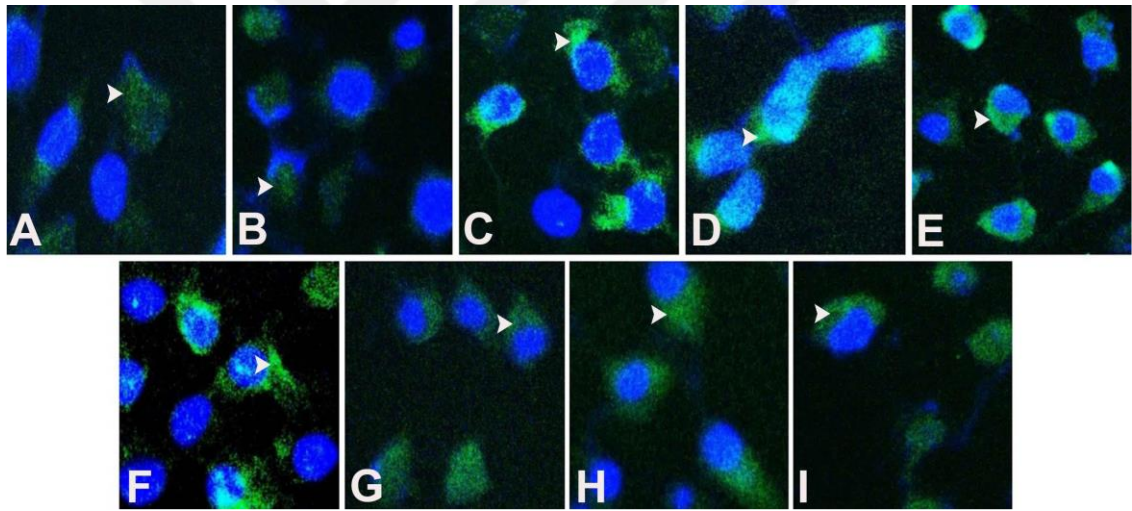
α -synuclein pozitiflikleri kontrol ve DMSO grubunda hafif düzeydedir. Diğer uygulama gruplarından α -synuclein pozitifliği 6-OHDA, 0.8 μ M, 1.6 μ M, 3.2 μ M, gruplarında şiddetli, 6.4 μ M, 12.8 μ M ve 25.6 μ M grubunda orta düzeydedir. TH floresans pozitiflikleri ise α -synuclein' e göre ters bir korelasyondadır. Kontrol, DMSO ve 25.6 μ M

gruplarında TH pozitifliği şiddetli, 6.4 μ M, 12.8 μ M ve gruplarında orta, 6-OHDA, 0.8 μ M, 1.6 μ M, 3.2 μ M gruplarında ise hafif seviyededir (Şekil 4.29, Şekil 4.30, Tablo 4.3).

Tablo 4.3. α -synuclein ve TH immunfloresans boyamalarındaki istatistiksel farklılıklar

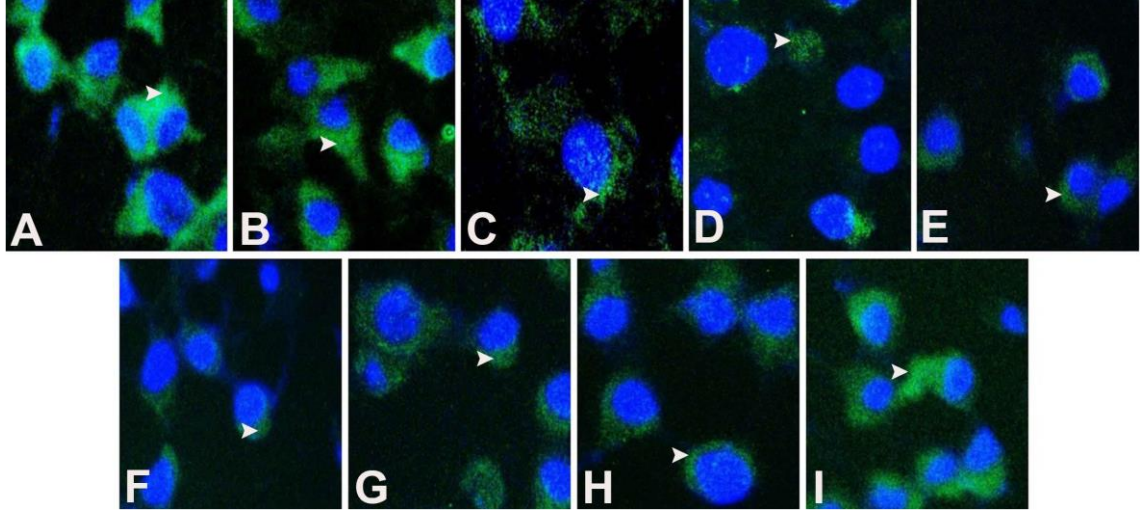
Gruplar	α -synuclein	TH
Kontrol	23.15 $\pm$ 2.42 ^a	41.09 $\pm$ 3.25 ^a
DMSO	24.08 $\pm$ 3.30 ^a	43.88 $\pm$ 2.73 ^a
6-OHDA	46.12 $\pm$ 5.83 ^b	22.31 $\pm$ 4.58 ^b
0.8 μ M	44.51 $\pm$ 2.15 ^b	24.15 $\pm$ 1.89 ^b
1.6 μ M	45.37 $\pm$ 3.72 ^b	23.84 $\pm$ 3.52 ^b
3.2 μ M	43.02 $\pm$ 4.20 ^b	23.12 $\pm$ 4.25 ^b
6.4 μ M	36.18 $\pm$ 3.51 ^c	34.52 $\pm$ 3.05 ^c
12.8 μ M	35.49 $\pm$ 4.87 ^c	35.97 $\pm$ 5.38 ^c
25.6 μ M	34.61 $\pm$ 3.04 ^b	42.40 $\pm$ 5.59 ^a

(a,b,c gruplar arası farklılığı göstermektedir, p<0.001).



Şekil 4.29. α -synuclein pozitifliği

A- Kontrol grubu. Hafif düzeyde, B-DMSO grubu. Hafif düzeyde, C- 6-OHDA grubu. Şiddetli düzeyde, D- 0.8 μ M grubu. Şiddetli düzeyde, E-1.6 μ M grubu. Şiddetli düzeyde, F- 3.2 μ M grubu. Şiddetli düzeyde, G- 6.4 μ M grubu. Orta düzeyde, H- 12.8 μ M grubu. Orta düzeyde, I- 25.6 μ M grubu. Orta düzeyde pozitiflikler (okbaşı), IF



Şekil 4.30. TH pozitifliği

A- Kontrol grubu. Şiddetli düzeyde, B-DMSO grubu. Şiddetli düzeyde, C- 6-OHDA grubu. Hafif düzeyde, D- 0.8 μ M grubu. Hafif düzeyde, E-1.6 μ M grubu. Hafif düzeyde, F- 3.2 μ M grubu. Hafif düzeyde, G- 6.4 μ M grubu. Orta düzeyde, H- 12.8 μ M grubu. Orta düzeyde, I- 25.6 μ M grubu. Şiddetli düzeyde pozitiflikler (okbaşı), IF

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında insan nöroblastoma hücresi olan SH-SY5Y hücre hattı kullanılarak 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ile oluşturduğumuz in vitro deneysel Parkinson modelinde, çoklu doymamış yağ asitlerinin nöroprotektif etkileri incelenmiştir.

Beyne enjekte edilen 6-OHDA, dopamin taşıyıcısı (DAT) aracılığıyla dopaminerjik nöronlar tarafından hücre içerisine alındığında oto-oksidasyona uğramaktadır (Mazzio ve ark., 2004). Bunun sonucunda ise hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen türleri (ROS) oluşurken, GSH ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidanların striatal seviyelerinin düşmesine neden olur (Kunikowska ve Jenner, 2001; Perumal ve ark., 1992). Substantia nigra'da (SN) demir (Fe) seviyesini artırır (Oestreicher ve ark., 1994) ve mitokondriyal elektron transport zincirinin (ETZ) kompleks I ve IV elemanları ile doğrudan etkileşime girerek hücresel solunumu inhibe eder ve böylece oksidatif stres seviyelerini yükseltir (Glinka ve ark., 1997). Ayrıca 6-OHDA ile lezyon oluşumu sonucunda SN ve striatumda mikrogliya aktivasyonu gözlemlenmiştir (Cicchetti ve ark., 2002). Bu nedenle, çoklu doymamış yağ asitlerinin Parkinson hastalığına karşı tedavi edici etkilerini araştırmak için SH-SY5Y insan nöroblastoma hücre hattında nörotoksisiteyi oluşturmak için 6-OHDA ile deneysel PH modeli oluşturduk.

Parkinson Hastalığı, orta beyinde yer alan substantia nigra pars compacta (SNpc) bölgesindeki nöromelanin içeren dopaminerjik nöronların kademeli olarak kaybıyla tanımlanan bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu kayıp, dopamin seviyelerinin azalmasına yol açarak, diğer striatal yapılarda da dopamin eksikliği oluşturur (Dauer ve Przedborski, 2003). Dopamin, insanlarda ve hayvanlarda beynin çeşitli işlevlerinin düzenlenmesinde hayati öneme sahip bir nörotransmitterdir. Ayrıca, Parkinson hastalığı sürecinde, merkezi, otonomik ve periferik sinir sistemlerinde, Lewy cisimcikleri olarak bilinen α -

sinüklein protein birikimleri gözlemlenmektedir (Olanow ve ark., 2009; Olanow ve Brundin, 2013).

Parkinson hastalığı tanısı için günümüzde kullanılan spesifik bir biyolojik belirteç bulunmamaktadır (Leung ve Mok, 2005). Patolojik tanı yalnızca biyopsi analizleriyle kesinle tirilebilmekte, bu nedenle PH tanısı büyük ölçüde klinik değerlendirmelere dayanır. PET ve DAT-SPECT gibi görüntüleme tekniklerinden elde edilen veriler ve biyokimyasal analizler tanıda destekleyici bilgiler sa lasa da, hastalığın ilk belirtilerinin ortaya çıkış zamanı, belirtilerin türü ve seyri hakkında ayrıntılı hasta anamnezi tanı koymada kritik bir rol oynamaktadır (Guttman ve ark., 2003; Rao ve ark., 2006). PH tanısı için United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank klinik tanı  l  tleri gibi farklı kriterler geliştirilmiştir (Leung ve Mok, 2005).

Parkinson hastalığının erken evresinde tedavi, semptomları hafifletmeyi ve hastaların bağımsız bir şekilde günlük yaşamlarını sürdürebilmesini sağlamayı hedefler. İlerleyen evrelerde ise tedaviye, ilaçların yol açtığı diskineziler, motor dalgalanmalar ve psikiyatrik sorunları kontrol etme çabaları eklenir. Dopaminerjik eksikliği gidermek için en yaygın kullanılan ilaç Levodopa'dır; ancak bu ilacın uzun süreli kullanımı motor komplikasyonlara ve diskinezilere yol açabilir. Levodopa, bradikinezi ve rijidite gibi semptomlar üzerinde etkili olsa da, postüral instabilite ve konuşma bozuklukları gibi problemleri gidermede sınırlı bir etki göstermektedir (Rao ve ark., 2006).

İlaç tedavisine yanıt vermeyen hastalarda derin beyin stim lasyonu cerrahi bir seçenek olarak değerlendirilir. Bununla birlikte, PH için henüz kesin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır ve hastalığın tedavisi üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Kasemsuk ve ark., 2017).

Parkinson Hastalığı, genellikle ya lı bireylerde ortaya çıkar ve zamanla ilerleyerek ciddi bir bakım ihtiya ı doğurur. Ayrıca, hastalığın ilerleyen aşamalarında

demans gelişebilir. Küresel tahminlere göre, 2019 yılında dünya genelinde 8,5 milyon üzerinde PH vakası bulunmaktaydı ve aynı yıl 329.000 PH'ye bağlı ölüm kaydedilmiştir. Bu veriler, hastalığın tedavi edilmesinin önemini vurgulamaktadır, çünkü PH'nin toplum üzerindeki büyük etkisi ve hastalar, bakıcılar ile sağlık sistemine getirdiği önemli yükler, bu hastalığa yönelik daha fazla müdahale gerekliliğini ortaya koymaktadır (Anonymous, 2023).

Yang ve ark. (2020) yaptığı bir çalışmaya göre, 2017 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde PH tanısı almış yaklaşık bir milyon bireyin doğrudan ve dolaylı maliyeti toplamda yaklaşık 40,7 milyar dolar civarındadır. Bu maliyetlerin içinde 14,2 milyar dolarlık dolaylı maliyet, PH hastalarının ve bakıcılarının yükünden kaynaklanırken, 7,5 milyar dolarlık tıbbi olmayan maliyet ise hastaların yaşam kalitesindeki bozulmalardan kaynaklanmaktadır. Ayrıca, PH hastalarının elde ettiği engellilik gelirinden dolayı 4,8 milyar dolarlık dolaylı maliyet meydana gelmiştir. Çalışma, PH'nin ekonomik yükünün 2040 yılına kadar 79,4 milyar dolara yükseleceğini öngörmektedir. Yazarlar, PH'nin önemli bir ekonomik yük oluşturduğunu ve bu yükün gelecekte artacağını belirtmektedir. Bu nedenle, PH'nin etkilerini azaltmak amacıyla etkili tedavi ve müdahale stratejilerinin geliştirilmesi büyük bir önem taşımaktadır.

Çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA), linoleik asit (18:2w-6), eikosapentaenoik asit (EPA) (20:5w-3) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) (22:6w-3) gibi esansiyel yağ asitlerini içerir ve bu yağ asitleri, beyin nörotransmitterlerinin sentezi ve fonksiyonlarında kritik bir rol oynamaktadır (Chang ve ark., 2009; Yehuda ve ark., 2005; Youdim ve ark., 2000).

Çoklu doymamış yağ asitlerinin Parkinson hastalığı tedavisindeki nöroprotektif etkileri, yapılan araştırmalarda belirginleşmiştir. Özellikle, bu yağ asitlerinin substantia nigra (SN) bölgesinde dopaminerjik nöron kaybını kısmen engellediği ve in vitro

Parkinson hastalığı modelinde beyindeki lipid oksidasyonunu azalttığı tespit edilmiştir (Ozsoy ve ark., 2011). Bu bulgular, çoklu doymamış yağ asitlerinin Parkinson hastalığının tedavisinde potansiyel bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

MTT testi, PH in vitro modellerinde hücre canlılığını ve proliferasyonunu ölçmek için kullanılan renk değişimi esasına dayalı bir biyokimyasal testtir (Dlamini ve ark., 2021). Bu test, hücre metabolizmasını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır ve özellikle sitotoksite analizlerinde tercih edilir. Çalışmamızda MTT testini hücresel hasar, tedavi stratejileri ve hücresel yanıt değerlendirmesi için kullandık.

Sarsılmaz ve ark. (2003) tarafından yapılan bir çalışmada, çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif hasara karşı hücre canlılığını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artırdığı bildirilmiştir.

Benzer şekilde, Martin ve ark. (2002) yaşa bağlı beyindeki apoptotik değişikliklere ilişkin yaptıkları araştırmada, eikosapentaenoik asit (EPA)'nın düzeltici etkilerini vurgulamışlardır. DHA (dokosaheksanoik asit), EPA ve α -linolenik asit (ALA) omega-3 (ω -3) yağ asitleri olarak bilinir ve nöroprotektif etkileriyle dikkat çekerler (Sarsılmaz ve ark., 2003).

Stone ve ark. (1997), Miyasaka ve ark. (1998), ω -3 yağ asitlerinin antioksidan, antiinflamatuvar ve antihipertansif özellikleri sayesinde organizma için koruyucu bir etki gösterdiğini belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise, çoklu doymamış yağ asitlerinin farklı tedavi dozlarının, özellikle EPA ve DHA'nın 6.4 ve 12.8 μ M dozlarında, linoleik asit (LA)'in ise 12.8 ve 25.6 μ M dozlarında hücre canlılığını istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde artırdığını tespit ettik. Bu bulgular, çoklu doymamış yağ asitlerinin potansiyel nöroprotektif

etkilerini ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceğini göstermektedir.

Glutasyon (GSH), hücrel antioksidan savunma sisteminin temel bileşenlerinden biridir ve sinir sisteminde önemli bir işlev görür. Oksidatif stresin yol açtığı reaktif oksijen türlerini (ROS) etkisiz hale getirerek hücreleri hasardan korur. Hücre içi GSH seviyelerinin azalması, oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Yoo ve ark., 2020). Gülçen ve ark. (2014) tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada, ω -3 yağ asitlerinin (DHA, EPA ve ALA) antioksidan mekanizmaları desteklediği ve kontrol grubuna kıyasla GSH seviyelerinde artış sağladığı belirlenmiştir.

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde omega-3 ve omega-6 (DHA, EPA ve LA) ile tedavi edilen gruplarda GSH düzeylerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Özellikle DHA'nın 12.8 μ M dozunun, tedavi uygulanan gruplar arasında en belirgin GSH artışını sağladığını tespit ettik. EPA ile tedavi edilen gruplarda, EPA'nın 6.4 μ M dozunun ve LA ile tedavi edilen gruplarda ise LA'nın 25.6 μ M dozunun en belirgin GSH artışını sağladığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, DHA'nın oksidatif stresin azaltılmasında ve hücrel antioksidan kapasitenin artırılmasında potansiyel terapötik etkisini vurgulamaktadır.

Oksidatif stres, hücrelerde serbest radikallerin aşırı üretimi sonucunda meydana gelen bir durumdur. Nöroinflamasyon ise sinir dokusunda gelişen inflamatuvar tepkileri kapsar (Sarkar ve ark., 2018; Soto ve Howell, 2014). Bu doğrultuda, omega-3 yağ asitlerinin oksidatif stresi ve nöroinflamasyonu baskılayarak sinir hücreleri üzerinde koruyucu bir etki gösterebileceği öne sürülmektedir.

Nöroinflamasyon, merkezi sinir sisteminde gelişen inflamatuvar tepkileri ifade eder ve Parkinson hastalığında bu süreç; astrositlerin aktivasyonu, mikroglia hücrelerinin tepkisi ve periferik immün hücrelerin merkezi sinir sistemine geçişi gibi mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Bu inflamatuvar olaylar, doğrudan veya dolaylı olarak sinir

hücrelerine zarar vererek hastalığın ilerleyişini hızlandırabilir (Wang ve ark., 2023). Bu çerçevede, in vitro modellerde TNF- α ve IL-1 β gibi temel inflamatuvar belirteçlerin ölçülmesi, Parkinson hastalığında nöroinflamasyonun anlaşılmasına katkı sağlayan önemli bir yöntemdir. TNF- α ve IL-1 β seviyelerinin analizi, Parkinson hastalığına yönelik in vitro çalışmalarda nöroinflamasyonun derecesini belirlemek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Li ve ark., 2021).

TNF- α , inflamatuvar süreçlerde rol oynayan bir sitokin olup, nöroinflamasyon ve nöronal hasarın belirteçlerinden biri olarak değerlendirilir. Parkinson hastalığında TNF- α seviyelerinin analizi, sitokin salınımının incelenmesi ve inflamasyonun hücreSEL düzeyde oluşturduğu etkilerin anlaşılması açısından önem taşır (Fischer ve Maier, 2015). Benzer şekilde, IL-1 β bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde görev alan ve inflamasyonu tetikleyen bir sitokindir. Parkinson hastalığında IL-1 β 'nin analizi, inflamasyonun derecesini belirlemek ve bu sitokinin nörodejeneratif süreçlerdeki rolünü incelemek için sıkça kullanılan yöntemlerden biridir (Gao ve ark., 2022; Porro ve ark., 2020).

Solanki ve ark. (2013) çalışmalarında, DHA'nın Parkinson hastalığına neden olan Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) ve interlökin-1 β (IL-1 β) seviyelerini düşürerek antiinflamatuvar etki gösterdiği bulunmuştur. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da TNF- α ve IL-1 β seviyeleri immünofloresan yöntemle araştırılmış olup, Parkinson grubunda anlamlı bir şekilde artarken, çoklu doymamış yağ asitleri (DHA, EPA ve LA) ile tedavi edilen gruplarda bu seviyelerin azaldığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, çoklu doymamış yağ asitlerinin PH'deki nöroinflamasyonu azaltma potansiyeline sahip olabileceğini ve antiinflamatuvar etkilerinin nöroprotektif tedavi stratejileri için önemli bir mekanizma olabileceğini göstermektedir.

α -Synuclein (α -syn), Parkinson hastalığında dopaminerjik nöronlarda Lewy cisimciklerinin oluşumunda rol oynamaktadır. Yanlış katlanarak birikmesi, nöronlarda toksik etkilere ve dopaminerjik nöron kaybına neden olabilir. Lewy cisimcikleri, otopsi sonrası beyin incelemelerinde tespit edilebilen karakteristik protein birikimleridir ve Parkinson hastalığının patolojik tanısında önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilir (Wang ve ark., 2023).

Mermer ve Yıldırım (2020), omega-3 yağ asitlerinin alfa-sinüklein fibrilasyonunu inhibe ederek, bu proteinle ilişkili nörodejenerasyon riskini azaltabileceğini öne sürmüşlerdir. Özellikle, eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksanoik asit (DHA) gibi omega-3 yağ asitlerinin, alfa-sinüklein agregasyonunu engelleyerek nöroprotektif bir rol oynayabileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda da çoklu doymamış yağ asitlerinin α -syn seviyelerini belirgin bir şekilde azalttığını gözlemledik. DHA ile tedavi edilen gruplarda DHA'nın 12.8 μ M dozu, EPA ile tedavi edilen gruplarda EPA'nın 12.8 μ M dozu, LA ile tedavi edilen gruplarda ise LA'nın 25.6 μ M dozu, en belirgin α -syn seviyelerinin düştüğü dozlar olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, omega-3 yağ asitlerinin PH'nin patolojik sürecindeki α -syn agregasyonunu inhibe ederek nöroprotektif bir etki gösterdiğini desteklemektedir.

Caspase-3, SH-SY5Y hücrelerinde apoptoz sürecinin temel biyobelirteçlerinden biri olarak kabul edilir (Potdar, Parmar, Ray ve Cavanaugh, 2018). Parkinson hastalığının patogenezinde önemli bir rol oynayan α -syn ile ilişkili hücresel apoptozis mekanizmalarından biri, caspase-3 aktivasyonu ile yönlendirilen apoptotik süreçtir. Apoptozis, hücre içi ve dışı sinyal yollarının karmaşık etkileşimiyle düzenlenir ve bu süreçlerin incelenmesi, PH'nin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlayabilir (Golpich ve ark., 2015). Apoptoz, genetik materyalin kontrollü bir şekilde parçalanması ile karakterizedir. PH'de apoptotik mekanizmalar, mitokondriyal

disfonksiyon, oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerle yakından ilişkilidir (Goyal ve ark., 2023).

Parkinson hastalığında apoptoz belirteçleri arasında caspase-3 öne çıkan bir enzimdir. Parlak ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada, Parkinson modeli oluşturulan deneylerde caspase-3 aktivitesinde artış gözlemlenmiştir. DHA DHA uygulamasının caspase-3 aktivitesini azalttığı belirlenmiş, ancak bu azalmanın MPTP grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı rapor edilmiştir. Öte yandan, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin bir artış saptanmamıştır. Bu bulgular, DHA'nın caspase-3 aktivitesini düşürebileceğini ancak etkisinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda da 6-OHDA grubunda caspase-3 aktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlenirken, çoklu doymamış yağ asitlerinin (EPA, DHA ve LA) tedavi edilen gruplarda benzer şekilde caspase-3 etkinliğini azalttığını tespit ettik. Bu bulgular, çoklu doymamış yağ asitlerinin PH'deki apoptoz sürecini modüle ederek nöroprotektif etkiler gösterdiğini desteklemektedir.

Parkinson hastalığının patofizyolojisinde caspase-3 aktivasyonu ve dopamin sentezinde görev alan tirozin hidroksilaz (TH) enzimi arasındaki etkileşim önemli bir yer tutar. Apoptoz sürecinde temel bir role sahip olan caspase-3, dopaminerjik nöronların kaybına yol açarak hücrel hasarı artırabilir. Bu süreç, dopamin üretiminde azalmaya neden olarak motor işlevlerde bozulmalara yol açabilir. Dolayısıyla, caspase-3'ün etkinleşmesi, nörodejeneratif mekanizmalar aracılığıyla Parkinson hastalığının ilerleyişine katkıda bulunabilmektedir.

Tirozin hidroksilaz, dopamin biyosentezinde kilit bir enzimdir. Parkinson hastalığında dopaminerjik nöronların kaybıyla birlikte TH aktivitesinde azalma meydana gelir ve bu durum dopamin seviyelerinin düşmesine neden olarak hastalığın ilerlemesine

katkıda bulunur. TH aktivitesindeki değişimler, hastalığın erken teşhisinde ve yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir. TH'nin fonksiyonunu korumaya yönelik yaklaşımlar, dopamin üretimini destekleyerek hastalığın seyrini yavaşlatma potansiyeline sahiptir (Kolacheva ve Ugrumov, 2018).

Bizim çalışmamızda, çoklu doymamış yağ asitlerinin (EPA, DHA, LA) tedavi edilen gruplarında, tirozin hidroksilaz seviyelerinin anlamlı şekilde arttığını gözlemledik. Bu bulgular, omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin dopamin sentezine katkı sağlayarak PH'nin patolojik süreçlerine karşı nöroprotektif etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir.

İnterlökin 17 (IL-17), Th17 hücrelerinden türetilen ve çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. IL-17, hücre dışı patojenlere karşı savunma sağlamada ve inflamatuvar tepkileri kontrol etmede kritik bir işlev görür. Ancak, IL-17'nin kan-beyin bariyerine zarar vererek nöroinflamatuvar yanıtları tetiklemesi ve nöronal hasara yol açması, nörodejeneratif hastalıkların etiyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Rodríguez ve ark., 2019). Parkinson hastalığı patofizyolojisinde, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, otofaji bozuklukları ve nöroinflamasyon gibi faktörler, dopaminerjik nöronların dejenerasyonunu hızlandıran unsurlardır (Rodríguez-Pérez ve ark., 2024).

Parkinson hastalığında IL-17'nin etkisi, α -sinüklein birikimlerine bağlı olarak mikrogliyal aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak nöroinflamasyonu şiddetlendirmektedir. IL-17, özellikle oksidatif stresin ve nöroinflamasyonun daha da artmasına yol açarak, PH patogenezinde kritik bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır (Fu ve ark., 2022; Liu ve ark., 2019a; Liu ve ark., 2019b; Ni ve ark., 2018). Yapılan çalışmalarda IL-17A'nın, reaktif oksijen türlerini (ROS) artırarak bu süreçleri pekiştirdiği gösterilmiştir.

Sezen ve ark. (2024) çalışmasında, asiklovir tedavisinin IL-17A, α -sinüklein ve TNF- α düzeylerini azalttığı ve nöroprotektif etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise PH grubunda IL-17 seviyelerinin anlamlı bir şekilde arttığını gözlemledik. Çoklu doymamış yağ asitleri (DHA, EPA ve LA) ile tedavi uygulanan gruplarda ise IL-17 seviyelerinin anlamlı bir şekilde azaldığını bulduk. Bu tedavi grupları arasında, özellikle LA'nın 25.6 μ M dozu en etkili sonuçları göstermiştir. Bu bulgular, çoklu doymamış yağ asitlerinin nöroinflamasyonu hafifleterek IL-17 seviyelerini düşürebileceğini ve PH'nin patolojik sürecinde potansiyel terapötik etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

Çoklu doymamış yağ asitleri, özellikle omega-3 ve omega-6 yağ asitleri, hücresel fonksiyonlar ve insan sağlığı üzerinde önemli roller oynamaktadır. Bununla birlikte, ÇDYA'ların oksidatif strese yatkınlıkları nedeniyle, total oksidan seviyeleri üzerindeki etkileri önemli bir rol oynar. Çoklu doymamış yağ asitleri, kimyasal yapılarındaki çoklu çift bağlar nedeniyle serbest radikaller tarafından kolayca oksitlenebilir. Bu süreç lipid peroksidasyonu adı verilen zincirleme bir reaksiyonu tetikleyebilir ve oksidatif stresin artmasına yol açabilir (Halliwell & Gutteridge, 1999). Lipid peroksidasyonu, hücresel zararların hasar görmesine ve biyomoleküllerin (DNA, protein) oksidatif modifikasyonuna neden olabilmektedir (Murphy et al., 2003).

Omega-3 yağ asitleri (örneğin, eikosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit), anti-inflamatuar etkileri ve serbest radikalleri azaltıcı özellikleri ile bilinir. Bazı çalışmalarda, EPA ve DHA'nın antioksidan enzimlerin aktivitesini artırdığı ve oksidatif stresin biyobelirteçlerini düşürdüğü gösterilmektedir (Calder, 2012).

Omega-6 yağ asitleri (örneğin, linoleik asit), Omega-6 yağ asitleri genellikle pro-inflamatuar özellikler ile ilişkilendirilir. Bununla birlikte, uygun omega-3/omega-6

dengesinin sağlanması durumunda oksidatif stres üzerindeki etkilerin minimal düzeyde olduğu bildirilmiştir (Simopoulos, 2002).

Çoklu doymamış yağ asitlerinin tüketimi, oksidatif ve antioksidatif mekanizmalar arasındaki dengeyi etkileyebilir. Aşırı ÇDYA tüketimi, özellikle serbest radikal üreten ortamda (örneğin, sigara içenler, kronik inflamasyon hastaları), total oksidan seviyelerinin artışına neden olabilir. Omega-3 yağ asitlerinin antioksidan sistemleri desteklediği ve inflamasyonu azalttığı durumlarda oksidatif stres azalabilir (Sarbolouki et al., 2008).

Choi ve ark. (2009), omega-3 yağ asitlerinin oksidatif strese maruz kalan hücrelerde antioksidan enzim ekspresyonunu artırarak koruyucu bir etki sağladığını bildirmiştir. Calder (2006), ÇDYA'ların tüketim şeklinin, oksidatif stres üzerindeki etkilerinde belirleyici olduğunu ve düşük omega-3/omega-6 oranlarının oksidatif yükü azalttığını vurgulamıştır. Dolayısıyla çoklu doymamış yağ asitlerinin total oksidan seviyeleri üzerindeki etkileri tüketim miktarı, omega-3/omega-6 oranı ve bireyin genel sağlık durumu gibi faktörlere bağlıdır. Dengeli bir ÇDYA alımı, oksidatif stresle mücadelede önemli bir strateji olabilir.

Çoklu doymamış yağ asitleri, omega-3 (eikosapentaenoik asit, dokosaheksaenoik asit) ve omega-6 (linoleik asit, araşidonik asit) yağ asitlerini içerir ve hücre membranı bütünlüğünün korunmasında, inflamasyonun düzenlenmesinde ve oksidatif stresin yönetiminde rol oynamaktadır. Omega-3 yağ asitlerinin oksidatif strese karşı savunmayı desteklediği belirtilmiştir. Özellikle DHA ve EPA'nın lipid peroksidasyonunu azaltarak TAS seviyelerini artırdığı rapor edilmiştir (Calder, 2006).

Çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif stres üzerindeki etkileri çift yönlüdür. Yüksek derecede doymamış yapılarından dolayı serbest radikallerle reaksiyona girme eğilimleri yüksektir. Ancak uygun diyet alımıyla, antioksidan savunma sistemlerini

düzenleyerek total antioksidan kapasiteyi artırabilirler. Diyetteki omega-3/omega-6 oranının TAS üzerindeki etkisine vurgu yapılmış ve optimal bir oran ile oksidatif stresin azaltılabileceği belirtilmiştir (Simopoulos, 2002).

Omega-3 yağ asitleri, EPA ve DHA, antiinflamatuvar etkiler sergileyerek oksidatif stresin azaltılmasına yardımcı olur. Omega-6 yağ asitleri yüksek dozlarda proinflamatuvar olabilirken, dengeli bir omega-3/omega-6 oranı sağlandığında total antioksidan kapasite üzerinde olumlu etkiler gösterebilir. ÇDYA'ların serbest radikal temizleyici etkileri sayesinde hücrel hasarı önleyebileceği ve total antioksidan kapasiteyi artırdığı ifade edilmiştir (Kinsella, 1990).

Omega-3 yağ asitlerinin kardiyovasküler sağlığı desteklediği, oksidatif stres belirteçlerini azalttığı ve antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirdiği sonucuna varılmıştır (Vasanthi, 2012). EPA ve DHA'nın lipid peroksidasyonunu baskıladığı ve TAS seviyelerini iyileştirdiği gözlemlenmiştir (Simopoulos, 2002).

Sezen ve ark. (2024) çalışmasında yapılan biyokimyasal analizler, asiklovir tedavisinin TOS seviyelerini düşürdüğünü ve DMSO + 6-OHDA grubuyla kıyaslandığında TAS seviyelerinde artış sağladığını ortaya koymuştur.

Bizim yaptığımız çalışmada EPA düşük dozlarda etkisiz veya pro-oksidan, orta dozda toksik, ancak belirli bir aralıktan sonra antioksidan özellik gösterebilir. Ancak çok yüksek dozlar tekrar hücrel stres oluşturabilir. Bu da EPA'nın etkilerinin doz bağımlı olduğunu ve optimal dozun belirlenmesinin önemli olduğunu göstermektedir. DHA'nın düşük dozları oksidatif stres seviyelerini artırabilir. Bu, DHA'nın pro-oksidan bir etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Yüksek dozlarda ise oksidan seviyelerinin azalması, DHA'nın antioksidan etkiler gösterebileceğini düşündürse de bu etkinin istatistiksel olarak belirgin olmaması daha fazla araştırma gerektirmektedir. Linoleik asit düşük dozlarda oksidan seviyelerini artırabilirken, yüksek dozlarda etkisi minimal olabilir.

EPA ve DHA gibi omega-3 yağ asitleri, belirli dozlarda oksidatif stresi baskılayıcı etki gösterebilir. Ancak düşük dozların etkisiz veya pro-oksidan olabileceği unutulmamalıdır. LA gibi omega-6 yağ asitleri, özellikle düşük dozlarda oksidan seviyelerini artırabilir ve pro-oksidan etki gösterebilir. ÇDYA'ların oksidatif stres üzerindeki etkileri, doza bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. EPA için optimal antioksidan etki 12.8 μM 'de gözlenirken, DHA'nın yüksek dozlarda daha dengeli bir etki gösterdiği ancak belirgin antioksidan bir etkisinin olmadığı anlaşılmaktadır.

EPA, belirli bir dozda (6.4-12.8 μM) oksidatif stresi azaltabilirken, çok düşük ve çok yüksek dozlarda olumsuz etkiler oluşturabilir. DHA'nın düşük dozlarda pro-oksidan etkisi varken, yüksek dozlarda oksidan seviyelerini düşürmeye yönelik bir eğilim göstermesine rağmen bu etki istatistiksel olarak belirgin değildir. Linoleik asit düşük dozlarda oksidatif stresi artırabilirken, yüksek dozlarda nötr bir etki göstermektedir. Parkinson hastalığında ÇDYA'ların oksidatif stres mekanizmalarına etkisini anlamak için inflamatuvar belirteçler ve hücrel stres yanıt mekanizmalarıyla birlikte değerlendirme yapılması gereklidir. Parkinson hastalarında omega-3 yağ asitlerinin belirli dozlarda faydalı olabileceği ancak bu etkinin doz bağımlı olduğu ve yanlış dozda kullanımın aksine hücrel stresini artırabileceği unutulmamalıdır.

TAS analizi sonuçlarına göre EPA, doz bağımlı bir şekilde hücrel antioksidan savunmayı artırmakta ve oksidatif strese karşı koruyucu etki göstermektedir. Özellikle 3.2-12.8 μM arasındaki dozlarda en güçlü antioksidan kapasite artışı sağlanmıştır. DHA, düşük dozlarda etkisiz olabilirken, 6.4-12.8 μM arasında güçlü antioksidan savunma sağlamaktadır. LA, düşük dozlarda etkisiz veya zayıf etkiye sahipken, yüksek dozlarda belirgin antioksidan kapasite artışı sağlamaktadır. Özellikle 25.6 μM dozu, LA'nın nöroprotektif etkisini en güçlü şekilde gösterdiği doz olabilir.

EPA, DHA ve LA, oksidatif stresin neden olduğu antioksidan kapasite kaybını geri kazandırmada etkili olabilirler. EPA, en güçlü antioksidan etkiyi 12.8 µM dozunda gösterirken, DHA 6.4-12.8 µM arasında belirgin bir antioksidan kapasite artışı sağlamaktadır. LA'nın en yüksek dozlarda antioksidan savunmayı en çok artırdığı görölmektedir. EPA ve DHA'nın nöroprotektif etkileri orta-yüksek dozlarda belirginleşirken, LA'nın koruyucu etkisi yüksek dozlarda daha güçlüdür. EPA, DHA ve LA, 6-OHDA'nın neden olduğu oksidatif stresin azaltılmasında etkili olabilir. EPA ve DHA'nın nöroprotektif etkileri belirli doz aralıklarında en iyi şekilde ortaya çıkmaktadır. EPA için 3.2-12.8 µM, DHA için 6.4-12.8 µM, LA için ise 12.8-25.6 µM doz aralığı, en etkili nöroprotektif sonuçları göstermektedir. Yüksek doz LA'nın belirgin antioksidan kapasite artırıcı etkisi, omega-6 yağ asitlerinin Parkinson hastalığında olası faydalarını düşündürmektedir. ÇDYA'ların Parkinson hastalığında oksidatif stres mekanizmalarını nasıl etkilediğine dair önemli ipuçları sunmakta ve uygun dozlarda kullanıldıklarında nöroprotektif etki gösterebileceklerini düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, çoklu doymamış yağ asitlerinin SH-SY5Y hücrelerinde hücre sağlığını koruyucu ve antioksidan etkiler gösterdiğini, böylece nöroprotektif özelliklere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. 6-OHDA ile oluşturulan oksidatif stres ve nöroinflamasyon modellerinde, bu yağ asitlerinin TNF- α , caspase-3, IL-1 β ve IL-17 düzeylerini azaltma, GSH aktivitesini artırma, antioksidan enzim aktivitelerini yükseltme ve nöroinflamatuvar belirteçleri düşürme gibi yetenekleri, çoklu doymamış yağ asitlerinin Parkinson hastalığına karşı etkili bir tedavi ajanı olabileceğini göstermektedir.

Ancak, bu bulgular yalnızca mevcut çalışma ile sınırlı olduğundan, çoklu doymamış yağ asitlerinin Parkinson hastalığı üzerindeki etkilerinin daha geniş bir klinik çerçevede daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerektiği söylenebilir. Gelecekteki araştırmalar, bu yağ asitlerinin Parkinson hastalığının tedavisindeki rolünü derinlemesine araştırmalı ve bu mekanizmaların daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasına katkı sağlamalıdır.

KAYNAKLAR

- Aarsland, D., Brønnick, K., Ehrt, U., De Deyn, P. P., Tekin, S., Emre, M., & Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(1), 36-42.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.083113>
- Adak, S., Santolini, J., Tikunova, S., Wang, Q., Johnson, J. D., & Stuehr, D. J. (2001). Neuronal nitric-oxide synthase mutant (Ser-1412→ Asp) demonstrates surprising connections between heme reduction, NO complex formation, and catalysis. *Journal of Biological Chemistry*, 276(2), 1244-1252.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M006857200>
- Agarwal, P., Pareek, N., Dubey, S., Singh, J., & Singh, R. P. (2016). *Aspergillus niger* PA2: a novel strain for extracellular biotransformation of l-tyrosine into l-DOPA. *Amino Acids*, 48, 1253-1262. <https://doi.org/10.1007/s00726-016-2174-7>
- Agim, Z. S., & Cannon, J. R. (2015). Dietary factors in the etiology of Parkinson's disease. *BioMed Research International*, 2015(1), 672838.
<https://doi.org/10.1155/2015/672838>
- Ahlskog, J. E., & Muenter, M. D. (2001). Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 16(3), 448-458.
<https://doi.org/10.1002/mds.1090>
- Ahmad, S. O., Park, J. H., Radcliff, J. D., & Levant, B. (2008). Reduced numbers of dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta and ventral tegmental area of rats fed an n-3 polyunsaturated fatty acid-deficient diet: a stereological

<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.04.073>

Akdemir, Ü. Ö., Bora Tokçaer, A., & Atay, L. Ö. (2021). Dopamine transporter SPECT imaging in Parkinson's disease and parkinsonian disorders. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(2), 400–410. <https://doi.org/10.3906/sag-2008-253>

Alberio, T., Lopiano, L., & Fasano, M. (2012). Cellular models to investigate biochemical pathways in Parkinson's disease. *The FEBS Journal*, 279(7), 1146-1155. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08516.x>

Aleman, R., Navarro, M. A., Vögler, O., Perona, J. S., Osada, J., & Ruiz-Gutiérrez, V. (2010). Olive oils modulate fatty acid content and signaling protein expression in apolipoprotein E knockout mice brain. *Lipids*, 45, 53-61. <https://doi.org/10.1007/s11745-009-3370-y>

Alrouji, M., Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Saad, H. M., & Batiha, G. E. S. (2023). A story of the potential effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Parkinson's disease: beneficial or detrimental effects. *Inflammopharmacology*, 31(2), 673–688. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01192-2>

Álvarez-Delgado, C. (2022). The role of mitochondria and mitochondrial hormone receptors on the bioenergetic adaptations to lactation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 551. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111661>

Aminoff MJ. (2014). Parkinsonizm ve Diğer Hareket Bozukluklarının Farmakolojik Tedavisi. (Ed. Bertram G. Katzung), Temel ve Klinik Farmakoloji içinde (483-500). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri

Andersen, A. D., Blaabjerg, M., Binzer, M., Kamal, A., Thagesen, H., Kjaer, T. W., ... & Gramsbergen, J. B. P. (2017). Cerebrospinal fluid levels of catecholamines and its metabolites in Parkinson's disease: effect of l-DOPA treatment and changes in

- levodopa-induced dyskinesia. *Journal of Neurochemistry*, 141(4), 614-625.
<https://doi.org/10.1111/jnc.13997>
- Anderson, C., Checkoway, H., Franklin, G. M., Beresford, S., Smith-Weller, T., & Swanson, P. D. (1999). Dietary factors in Parkinson's disease: the role of food groups and specific foods. *Movement disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 14(1), 21-27. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199901\)14:1<21::AID-MDS1006>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199901)14:1<21::AID-MDS1006>3.0.CO;2-Y)
- Angelopoulou, E., Anagnostouli, M., Chrousos, G. P., & Bougea, A. (2020). Massage therapy as a complementary treatment for Parkinson's disease: A Systematic Literature Review. *Complementary Therapies in Medicine*, 49, 102340. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102340>
- Anonymous. (2023). Parkinson disease. *World Health Organization*. Retrieved December 26. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease> (26.12.2023).
- Anonymous. What is Parkinson's? | Parkinson's Foundation. *Parkinson's Foundation*. Retrieved January 11, 2024, from <https://www.parkinson.org/understanding-parkinsons/what-is-parkinsons> (11.01.2024).
- Apaydın, H. (1999). Alfa-Sinüklein hastalıkları. *Parkinson Hastalığı ve Hareket bozuklukları dergisi*, 2(1), 23-30.
- Aras, S., Tanrıover, G., Aslan, M., Yargıoğlu, P., & Agar, A. (2014). The role of nitric oxide on visual-evoked potentials in MPTP-induced Parkinsonism in mice. *Neurochemistry International*, 72, 48-57. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2014.04.014>

- Ariga, H., Takahashi-Niki, K., Kato, I., Maita, H., Niki, T., & Iguchi-Ariga, S. M. (2013). Neuroprotective Function of DJ-1 in Parkinson's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013(1), 683920. <https://doi.org/10.1155/2013/683920>
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *Jama*, 323(6), 548-560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Ascherio, A., Zhang, S. M., Hernán, M. A., Kawachi, I., Colditz, G. A., Speizer, F. E., & Willett, W. C. (2001). Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 50(1), 56-63. <https://doi.org/10.1002/ana.1052>
- Ascherio, A., & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: Risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, 15(12), 1257–1272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
- Aschner, M., Erikson, K. M., Hernández, E. H., & Tjalkens, R. (2009). Manganese and its role in Parkinson's disease: from transport to neuropathology. *Neuromolecular Medicine*, 11, 252-266. <https://doi.org/10.1007/s12017-009-8083-0>
- Aslan, S. N., & Karahalil, B. (2019). Oksidatif stres ve Parkinson Hastalığı. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 43(1), 94-116. <https://doi.org/10.33483/jfpau.519964>
- Aydın, A. (2004). Sağlığımız ve omega-3 yağ asitleri. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sağlıkta ve Hastalıkta Beslenme Sempozyum Dizisi*, 41, 181-189.
- Bao, X. Q., Wang, L., Yang, H. Y., Hou, L. Y., Wang, Q. S., & Zhang, D. (2020). Induction of glial cell line-derived neurotrophic factor by the squamosamide derivative FLZ

- in astroglia has neuroprotective effects on dopaminergic neurons. *Brain Research Bulletin*, 154, 32–42. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.10.008>
- Baraboi, V. A. (1989). The role of lipid peroxidation in the mechanism of stress. *Fiziologicheskii Zhurnal*, 35(5), 85-97.
- Bazan, N. G., Musto, A. E., & Knott, E. J. (2011). Endogenous signaling by omega-3 docosahexaenoic acid-derived mediators sustains homeostatic synaptic and circuitry integrity. *Molecular Neurobiology*, 44, 216-222. <https://doi.org/10.1007/s12035-011-8200-6>
- Bendor, J. T., Logan, T. P., & Edwards, R. H. (2013). The function of α -synuclein. *Neuron*, 79(6), 1044-1066. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.09.004>
- Berardelli, A., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., & Hallett, M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 124(11), 2131-2146. <https://doi.org/10.1093/brain/124.11.2131>
- Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., ... & Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1600-1611. <https://doi.org/10.1002/mds.26431>
- Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., ... & Deuschl, G. (2014). Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(4), 454-462. <https://doi.org/10.1002/mds.25844>
- Betarbet, R., Sherer, T. B., & Greenamyre, J. T. (2005). Ubiquitin–proteasome system and Parkinson's diseases. *Experimental Neurology*, 191, S17-S27. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.08.021>

- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *Lancet*, 397(10291), 2284–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
- Bonifati, V., Rizzu, P., Van Baren, M. J., Schaap, O., Breedveld, G. J., Krieger, E., ... & Heutink, P. (2003). Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*, 299(5604), 256-259. <https://doi.org/10.1126/science.1077209>
- Bonifati, V., Rohe, C. F., Breedveld, G. J., Fabrizio, E., De Mari, M., Tassorelli, C., ... & Italian Parkinson Genetics Network. (2005). Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology*, 65(1), 87-95. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000167546.39375.82>
- Bonnet, A. M., Loria, Y., Saint-Hilaire, M. H., Lhermitte, F., & Agid, Y. (1987). Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions?. *Neurology*, 37(9), 1539-1539. <https://doi.org/10.1212/WNL.37.9.1539>
- Boonstra, T. A., Van Der Kooij, H., Munneke, M., & Bloem, B. R. (2008). Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology. *Current Opinion in Neurology*, 21(4), 461-471. <https://doi/10.1097/WCO.0b013e328305bdaf>
- Botelho, J., Mascarenhas, P., Mendes, J. J., & Machado, V. (2020). Network protein interaction in Parkinson's disease and periodontitis interplay: a preliminary bioinformatic analysis. *Genes*, 11(11), 1385. <https://doi.org/10.3390/genes11111385>
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A., Steur, E. N. J., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197-211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)

- Bredt, D. S., Ferris, C. D., & Snyder, S. H. (1992). Nitric oxide synthase regulatory sites. Phosphorylation by cyclic AMP-dependent protein kinase, protein kinase C, and calcium/calmodulin protein kinase; identification of flavin and calmodulin binding sites. *Journal of Biological Chemistry*, 267(16), 10976-10981. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)49862-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)49862-1)
- Block, M. L., & Calderón-Garcidueñas, L. (2009). Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends in Neurosciences*, 32(9), 506-516. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.05.009>.
- Broersen, K., Van Den Brink, D., Fraser, G., Goedert, M., & Davletov, B. (2006). α -Synuclein adopts an α -helical conformation in the presence of polyunsaturated fatty acids to hinder micelle formation. *Biochemistry*, 45(51), 15610-15616. <https://doi.org/10.1021/bi061743l>
- Brooks, D. J., Sagar, H., & UK-Irish Entacapone Study Group. (2003). Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(8), 1071-1079. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.8.1071>
- Brown, A. (2000). Fish and Shellfish. In *Understanding food: Principles and preparation* (p. 299). Wadsworth/Thomson Learning, USA.
- Bulut, B. (2016). Parkinson Hastalığı Non-motor Semptomlar (motor olmayan bulgular) Ölçeği Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması [Yüksek lisans tezi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi]. Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi. <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/208290>
- Calabrese, J.P., (1999). Fish oil and bipolar disorder, *Archives of General Psychiatry*, 56, 413-414. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89779-2.00004-1>

- Calder, P. C. (2006). Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 75(3), 197-202.
<https://doi.org/10.1016/j.plefa.2006.05.012>
- Calder, P. C. (2015). Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1851(4), 469-484.
<https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.08.010>
- Calder, P. C. (2010). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*, 2(3), 355-374.
<https://doi.org/10.3390/nu2030355>
- Calder, P. C. (2012). Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *The Journal of Nutrition*, 142(3), 592S-599S. <https://doi.org/10.3945/jn.111.155259>
- Calder, P. C. (2018). Very long-chain n-3 fatty acids and human health: fact, fiction and the future. *Proceedings of the Nutrition Society*, 77(1), 52-72.
<https://doi.org/10.1017/S0029665117003950>
- Caligiuri, M. P., Teulings, H. L., Dean, C. E., & Lohr, J. B. (2019). The nature of bradykinesia in schizophrenia treated with antipsychotics. *Psychiatry Research*, 273, 537-543. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.01.058>
- Calon, F., & Cicchetti, F. (2008). Can we prevent Parkinson's disease with n-3 polyunsaturated fatty acids?. *Clinical Lipidology and Metabolic Disorders*, 3(2), 133. <https://doi.org/10.2217/17460875.3.2.133>.
- Camargos, S. T., Dornas, L. O., Momeni, P., Lees, A., Hardy, J., Singleton, A., & Cardoso, F. (2009). Familial Parkinsonism and early onset Parkinson's disease in a Brazilian movement disorders clinic: phenotypic characterization and frequency of SNCA, PRKN, PINK1, and LRRK2 mutations. *Movement disorders: Official Journal of*

the Movement Disorder Society, 24(5), 662-666.

<https://doi.org/10.1002/mds.22365>

Campbell, P., Rooney, S., Nicoll, A., Brady, M. C., Smith, C. H., ... & Sackley, C. M. (1996). Speech and language therapy interventions for speech problems in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015009>

Cankaya, S., Cankaya, B., Kilic, U., Kilic, E., & Yulug, B. (2019). The therapeutic role of minocycline in Parkinson's disease. *Drugs in Context*, 8. <https://doi.org/10.7573/dic.212553>

Cao, J., Chen, X., Ying, M., He, Q., & Yang, B. (2017). DJ-1 as a therapeutic target against cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1037, 203–222. https://doi.org/10.1007/978-981-10-6583-5_13

Cardoso, H. D., dos Santos Junior, E. F., de Santana, D. F., Gonçalves-Pimentel, C., Angelim, M. K., Isaac, A. R., ... & da Silveira Andrade-da, B. L. (2014). Omega-3 deficiency and neurodegeneration in the substantia nigra: involvement of increased nitric oxide production and reduced BDNF expression. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1840(6), 1902-1912. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.12.023>

Carmichael, K., Evans, R. C., Lopez, E., Sun, L., Kumar, M., Ding, J., ... & Cai, H. (2021). Function and regulation of ALDH1A1-positive nigrostriatal dopaminergic neurons in motor control and Parkinson's disease. *Frontiers in Neural Circuits*, 15, 644776. <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.644776>

Chang, C. Y., Ke, D. S., & Chen, J. Y. (2009). Essential fatty acids and human brain. *Acta Neurol Taiwan*, 18(4), 231-41. <https://doi.org/10.29819/ANT.200912.0002>

- Chapkin, R. S., Wang, N., Fan, Y. Y., Lupton, J. R., & Prior, I. A. (2008). Docosahexaenoic acid alters the size and distribution of cell surface microdomains. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1778(2), 466-471. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2007.11.003>
- Cheataini, F., Ballout, N., & Al Sagheer, T. (2023). The effect of neuroinflammation on the cerebral metabolism at baseline and after neural stimulation in neurodegenerative diseases. *Journal of Neuroscience Research*, 101(8), 1360-1379. <https://doi.org/10.1002/jnr.25198>
- Chen, H., Zhang, S. M., Hernán, M. A., Willett, W. C., & Ascherio, A. (2003). Dietary intakes of fat and risk of Parkinson's disease. *American Journal of Epidemiology*, 157(11), 1007-1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg073>
- Chen, M. L., & Wu, R. M. (2018). LRRK 2 gene mutations in the pathophysiology of the ROCO domain and therapeutic targets for Parkinson's disease: a review. *Journal of Biomedical Science*, 25, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0454-0>
- Choi, Y. J., Jeong, Y. J., Lee, Y. J., Kwon, H. M., Kang, Y. H. (2009). Effects of EPA/DHA on oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 20(10), 848-854. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.08.003>
- Chu, C. T. (2010). A pivotal role for PINK1 and autophagy in mitochondrial quality control: implications for Parkinson disease. *Human Molecular Genetics*, 19(R1), R28-R37. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq143>
- Chu, C., He, N., Zeljic, K., Zhang, Z., Wang, J., Li, J., ... & Liu, C. (2022). Subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease induce distinct brain topological reconstruction. *Neuroimage*, 255, 119196. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119196>

- Church, F. C. (2021). Treatment options for motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Biomolecules*, 11(4), 612. <https://doi.org/10.3390/biom11040612>
- Cicchetti, F., Drouin-Ouellet, J., Gross, R. E., & Parent, M. (2002). Neuroinflammation of the nigrostriatal pathway during progressive 6-OHDA dopamine degeneration in rats monitored by immunohistochemistry and PET imaging. *European Journal of Neuroscience*, 15(6), 991–998. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.01936.x>
- Clancy, R. M., Levartovsky, D., Leszczynska-Piziak, J., Yegudin, J., & Abramson, S. B. (1994). Nitric oxide reacts with intracellular glutathione and activates the hexose monophosphate shunt in human neutrophils: evidence for S-nitrosoglutathione as a bioactive intermediary. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(9), 3680-3684. <https://doi.org/10.1073/PNAS.91.9.3680>
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *Jama*, 311(16), 1670-1683. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
- Costa, L. G., Cole, T. B., Dao, K., Chang, Y. C., Coburn, J., & Garrick, J. M. (2020). Effects of air pollution on the nervous system and its possible role in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, 210, 107523. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107523>
- Crawford, M. (1993a). The role of essential fatty acids in neural development: implications for perinatal nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 57(5), 703S-710S. <https://doi.org/10.1093/AJCN/57.5.703S>
- Cury, R. G., Pavese, N., Aziz, T. Z., Krauss, J. K., Moro, E., & Neuromodulation of Gait Study Group from Movement Disorders Society. (2022). Gaps and roadmap of

- novel neuromodulation targets for treatment of gait in Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*, 8(1), 8. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00276-6>
- Çakmakçı, S., & Tahmas-Kahyaoğlu, D. (2012). Yağ asitlerinin sağlık ve beslenme üzerine etkilerine genel bir bakış. *Academic Food Journal/Akademik Gıda*, 10(1), 103–113.
- Çakmur, R. (2011). Parkinson hastalığı ve medikal tedavisi. *Klinik Gelişim*, 23(1), 53-61.
- Çakmur, R. (2008). Parkinson hastalığının tedavisinde kanıta dayalı yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology*, 1, 51–59.
- da Silva, T. M., Munhoz, R. P., Alvarez, C., Naliwaiko, K., Kiss, Á., Andreatini, R., & Ferraz, A. C. (2008). Depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega-3 fatty-acid supplementation. *Journal of Affective Disorders*, 111(2-3), 351-359. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.03.008>
- Dalton, K. R., Kidd, C. J., & Hack, N. (2023). Toxin Induced Parkinsonism and Hospitalization Related Adverse Outcome Mitigation for Parkinson's Disease: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), 1074. <https://doi.org/10.3390/jcm12031074>
- Dauer, W., & Przedborski, S. (2003). Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 39(6), 889-909. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00568-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00568-3)
- Dawson, V. L., & Dawson, T. M. (1998). Nitric oxide in neurodegeneration. *Progress in Brain Research*, 118, 215-229. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)63210-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)63210-0)
- De Lau, L. M. L., Bornebroek, M. M. D. P., Witteman, J. C. M., Hofman, A. M. D. P., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. B. (2005). Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease: the Rotterdam study. *Neurology*, 64(12), 2040-2045. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000166038.67153.9F>

- De Rijk, M. C., Tzourio, C., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Amaducci, L., Lopez-Pousa, S., Manubens-Bertran, J. M., Alperovitch, A., & Rocca, W. A. (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: The EUROPARKINSON Collaborative Study. *European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's Disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 62, 10–15. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.1.10>
- De Virgilio, A., Greco, A., Fabbrini, G., Inghilleri, M., Rizzo, M. I., Gallo, A., ... & de Vincentiis, M. (2016). Parkinson's disease: autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmunity Reviews*, 15(10), 1005-1011. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.022>
- Delion, S., Chalon, S., Hérault, J., Guilloteau, D., Besnard, J. C., & Durand, G. (1994). Chronic dietary α -linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *The Journal of Nutrition*, 124(12), 2466-2476. <https://doi.org/10.1093/jn/124.12.2466>
- Delion, S., Chalon, S., Guilloteau, D., Besnard, J. C., & Durand, G. (1996). α -Linolenic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *Journal of Neurochemistry*, 66(4), 1582-1591. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66041582.x>
- DeMaagd, G., & Philip, A. (2015). Parkinson's disease and its management: part 1: disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(8), 504.
- Deng, H., Wang, P., & Jankovic, J. (2018). The genetics of Parkinson disease. *Ageing Research Reviews*, 42, 72-85. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.12.007>

- Dlamini, N. Z., Somboro, A. M., Amoako, D. G., Arhin, I., Khumalo, H. M., & Khan, R. B. (2021). Toxicogenicity and mechanistic pathways of aflatoxin B1-induced renal injury. *Environmental Toxicology*, 36(9), 1857–1872. <https://doi.org/10.1002/tox.23147>
- Dong, Jun, Beard, John D., Umbach, David M., Park, Yong, Huang, Xueling, Blair, A., et al. (2014). Dietary fat intake and risk for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(13), 1623–1630. <https://doi.org/10.1002/mds.26031>
- Dorsey, E. A., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., ... & Tanner, C. M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68(5), 384-386. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>
- Douglas, M. R. (2013). Gene therapy for Parkinson's disease: state-of-the-art treatments for neurodegenerative disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(6), 695-705. <https://doi.org/10.1586/ern.13.58>
- Dubois, V., Breton, S., Linder, M., Fanni, J., & Parmentier, M. (2007). Fatty acid profiles of 80 vegetable oils with regard to their nutritional potential. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 109(7), 710–732. <https://doi.org/10.1002/ejlt.200700040>
- Duvoisin, R. (1987). History of parkinsonism. *Pharmacology & Therapeutics*, 32(1), 1-17. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(87\)90061-1](https://doi.org/10.1016/0163-7258(87)90061-1)
- Elble, R. J., & McNamnes, J. (2016). Using portable transducers to measure tremor severity. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 6. <https://doi.org/10.7916/D8DR2VCC>

- Elbossaty, W. F. (2018). Clinical influence of triple omega fatty acids (omega-3, 6, 9). *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 6(4), 5–6.
<https://doi.org/10.26717/BJSTR.2018.06.001394>
- Elkouzi, A., Vedam-Mai, V., Eisinger, R. S., & Okun, M. S. (2019). Emerging therapies in Parkinson disease—repurposed drugs and new approaches. *Nature Reviews Neurology*, 15(4), 204-223. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0155-7>
- Ertan, S. (2005). Parkinson hastalığının klinik özellikleri. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri: Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi*, 42, 249–254.
- Espeso, N., & Wick, J. Y. (2023). Insomnia is not a normal part of aging: the challenges of safely and effectively managing insomnia in older people. *The Senior Care Pharmacist*, 38(1), 6-15. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2023.6>
- Fahn, S., & Jankovic, J. (2007). Parkinsonism-plus syndromes and secondary parkinsonian disorders. *Principles and Practice of Movement Disorders*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 233-84.
- Farmer, K., Smith, C. A., Hayley, S., & Smith, J. (2015). Major alterations of phosphatidylcholine and lysophosphatidylcholine lipids in the substantia nigra using an early stage model of Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(8), 18865-18877.
<https://doi.org/10.3390/ijms160818865>
- Farooqui, A. A. (2009). *Beneficial effects of fish oil on human brain*. Springer.
<https://doi.org/10.1007/978-0-387-84845-4>
- Fayyaz, M., Jaffery, S. S., Anwer, F., Zil-E-Ali, A., & Anjum, I. (2018). The effect of physical activity in Parkinson's disease: a mini-review. *Cureus*, 10(7).
<https://doi.org/10.7759/cureus.2995>

- Ferah Okay, I., Okay, U., Cicek, B., Yilmaz, A., Yesilyurt, F., Mendil, A. S., & Hacimuftuoglu, A. (2021). Neuroprotective effect of bromelain in 6-hydroxydopamine induced in vitro model of Parkinson's disease. *Molecular Biology Reports*, 48, 7711-7717. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06779-y>
- Ferraiolo, M., & Hermans, E. (2023). The complex molecular pharmacology of the dopamine D2 receptor: Implications for pramipexole, ropinirole, and rotigotine. *Pharmacology & Therapeutics*, 245, 108392. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108392>
- Fidan, O., Seyyar, G. K., Aras, B., Colak, E., & Aras, O. (2019). The effect of Tai Chi and Qigong on health-related quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of systematic reviews. *International Journal of Rehabilitation Research*, 42(3), 196–204. <https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000358>
- Finberg, J. P. (2019). Inhibitors of MAO-B and COMT: their effects on brain dopamine levels and uses in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 126(4), 433-448. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1952-7>
- Fischer, R., & Maier, O. (2015). Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: Role of TNF. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, Article ID 610813. <https://doi.org/10.1155/2015/610813>
- Forbes, S. C., Cordingley, D. M., Cornish, S. M., Gualano, B., Roschel, H., Ostojic, S. M., ... & Candow, D. G. (2022). Effects of creatine supplementation on brain function and health. *Nutrients*, 14(5), 921. <https://doi.org/10.3390/nu14050921>
- Foreman, K. B., Addison, O., Kim, H. S., & Dibble, L. E. (2011). Testing balance and fall risk in persons with Parkinson disease, an argument for ecologically valid

- testing. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(3), 166-171.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.12.007>
- Funayama, M., Nishioka, K., Li, Y., & Hattori, N. (2023). Molecular genetics of Parkinson's disease: Contributions and global trends. *Journal of Human Genetics*, 68(3), 125-130. <https://doi.org/10.1038/s10038-022-01058-5>
- Galvagnion, C., Brown, J. W., Ouberaï, M. M., Flagmeier, P., Vendruscolo, M., Buell, A. K., ... & Dobson, C. M. (2016). Chemical properties of lipids strongly affect the kinetics of the membrane-induced aggregation of α -synuclein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(26), 7065-7070.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1601899113>
- Gao, T., Liu, T., Ko, C. J., Zhang, L., Joo, D., Xie, X., Zhu, L., Li, Y., Cheng, X., & Sun, S. C. (2022). Myeloid cell TBK1 restricts inflammatory responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(4), e2112701119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2112701119>
- Ghanta, M., Panchanathan, E., Lakkakula, B. V., & Narayanaswamy, A. (2017). Retrospection on the role of soluble guanylate cyclase in Parkinson's disease. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 8(3), 87-91.
https://doi.org/10.4103/jpp.JPP_45_17
- Glinka, Y., Gassen, M., & Youdim, M. B. (1997). Mechanism of 6-hydroxydopamine neurotoxicity. *Journal of Neural Transmission, Supplement*, 50, 55-66.
https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6821-6_5
- Goldman, S. M., Tanner, C. M., Oakes, D., Bhudhikanok, G. S., Gupta, A., & Langston, J. W. (2006). Head injury and Parkinson's disease risk in twins. *Annals of Neurology*, 60(1), 65-72. <https://doi.org/10.1002/ana.20882>

- Goldman, S. M., Marek, K., Ottman, R., Meng, C., Comyns, K., Chan, P., ... & Tanner, C. M. (2019). Concordance for Parkinson's disease in twins: A 20-year update. *Annals of Neurology*, 85(4), 600-605. <https://doi.org/10.1002/ana.25441>
- Golpich, M., Amini, E., Hemmati, F., Ibrahim, N. M., Rahmani, B., Mohamed, Z., Raymond, A. A., Dargahi, L., Ghasemi, R., & Ahmadiani, A. (2015). Glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β) signaling: Implications for Parkinson's disease. *Pharmacological Research*, 97, 16–26. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.03.001>
- Gonçalves, V. C., Cuenca-Bermejo, L., Fernandez-Villalba, E., Martin-Balbuena, S., da Silva Fernandes, M. J., Scorza, C. A., & Herrero, M. T. (2022). Heart matters: cardiac dysfunction and other autonomic changes in Parkinson's disease. *The Neuroscientist*, 28(6), 530-542. <https://doi.org/10.1177/1073858421990000>
- Goyal, A., Agrawal, A., Verma, A., & Dubey, N. (2023). The PI3K-AKT pathway: A plausible therapeutic target in Parkinson's disease. *Experimental and Molecular Pathology*, 129, 104846. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2023.104846>
- Guerrero, J. R., Bhenderu, L. S., Taghlabi, K. M., Cruz-Garza, J. G., Saifi, C., & Faraji, A. H. (2022). Improvement in sagittal alignment and mechanical low-back pain following deep brain stimulation for Parkinson's disease: illustrative case. *Journal of Neurosurgery: Case Lessons*, 4(17). <https://doi.org/10.3171/CASE22357>
- Gutteridge, J. M. (1994). Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chemico-Biological Interactions*, 91(2-3), 133-140. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(94\)90033-7](https://doi.org/10.1016/0009-2797(94)90033-7)

- Guttman, M., Kish, S. J., & Furukawa, Y. (2003). Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. *Canadian Medical Association Journal*, 168(3), 293–301.
- Gülcen, B., Karaca, Ö., Kuş, M. A., Özcan, E., Kaman, D., Ögetürk, M., & Kuş, İ. (2014). Sıçanlarda beyin prefrontal korteks dokusu üzerine omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(1), 22-26.
- Gürdöl, F. (2019). *Tıbbi Biyokimya* (4. Baskı, s. 34). İstanbul: Nobel Yayınları.
- Haddad, F., Sawalha, M., Khawaja, Y., Najjar, A., & Karaman, R. (2017). Dopamine and levodopa prodrugs for the treatment of Parkinson's disease. *Molecules*, 23(1), 40. <https://doi.org/10.3390/molecules23010040>
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (1999). *Free Radicals in Biology and Medicine* (3rd ed.). Oxford University Press. ISBN: 978-0198500452. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198500452.001.0001>.
- Hara, Y., McKeehan, N., Dacks, P. A., & Fillit, H. M. (2017). Evaluation of the Neuroprotective Potential of N-Acetylcysteine for Prevention and Treatment of Cognitive Aging and Dementia. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 4(3), 201–206.
- Hardy, J., Cai, H., Cookson, M. R., Gwinn-Hardy, K., & Singleton, A. (2006). Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism. *Annals of Neurology*, 60(4), 389-398. <https://doi.org/10.1002/ana.21022>
- Harris, M. A., Shen, H., Marion, S. A., Tsui, J. K., & Teschke, K. (2013). Head injuries and Parkinson's disease in a case-control study. *Occupational and Environmental Medicine*, 70(12), 839-844. <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101444>

- Hashimoto, M., Hossain, S., Al Mamun, A., Matsuzaki, K., & Arai, H. (2017). Docosahexaenoic acid: one molecule diverse functions. *Critical Reviews in Biotechnology*, 37(5), 579-597. <https://doi.org/10.1080/07388551.2016.1207153>
- He, L., Lin, S., Pan, H., Shen, R., Wang, M., Liu, Z., Sun, S., Tan, Y., Wang, Y., Chen, S., & Ding, J. (2019). Lack of association between DJ-1 gene promoter polymorphism and the risk of Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 24. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00024>
- Healy, D. A., Wallace, F. A., Miles, E. A., Calder, P. C., & Newsholme, P. (2000). Effect of low-to-moderate amounts of dietary fish oil on neutrophil lipid composition and function. *Lipids*, 35(7), 763-768. <https://doi.org/10.1007/s11745-000-0583-1>
- Hellenbrand, W., Seidler, A., Boeing, H., Robra, B. P., Vieregge, P., Nischan, P., ... & Ulm, G. (1996). Diet and Parkinson's disease I. *Neurology*, 47(3), 636-643. <https://doi.org/https://doi.org/10.1212/wnl.47.3.636>
- Helmich, R. C., & Dirks, M. F. (2017). Pathophysiology and management of parkinsonian tremor. *Seminars in Neurology*, 37(2), 127–134. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601558>
- Hendricks, R. M., & Khasawneh, M. T. (2021). An investigation into the use and meaning of Parkinson's disease clinical scale scores. *Parkinson's Disease*, 2021(1), 1765220. <https://doi.org/10.1155/2021/1765220>
- Hilmer, S. N., & Gnjdic, D. (2022). The anticholinergic burden: from research to practice. *Australian Prescriber*, 45(4), 118. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2022.031>
- Hirsch, E. C., & Hunot, S. (2009). Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection?. *The Lancet Neurology*, 8(4), 382-397. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70062-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70062-6)

- Hossain, M. S., Hashimoto, M., Gamoh, S., & Masumura, S. (1999). Antioxidative effects of docosahexaenoic acid in the cerebrum versus cerebellum and brainstem of aged hypercholesterolemic rats. *Journal of Neurochemistry*, 72(3), 1133-1138. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0721133.x>
- Houlden, H., & Singleton, A. B. (2012). The genetics and neuropathology of Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, 124, 325-338. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1013-5>
- Hwu, P. W. L., Kiening, K., Anselm, I., Compton, D. R., Nakajima, T., Opladen, T., ... & Muramatsu, S. I. (2021). Gene therapy in the putamen for curing AADC deficiency and Parkinson's disease. *EMBO Molecular Medicine*, 13(9), e14712. <https://doi.org/10.15252/emmm.202114712>
- Iacono, D., Geraci-Erck, M., Rabin, M. L., Adler, C. H., Serrano, G., Beach, T. G., & Kurlan, R. (2015). Parkinson disease and incidental Lewy body disease: just a question of time?. *Neurology*, 85(19), 1670-1679. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002102>
- Innis, S. M. (2008). Dietary omega-3 fatty acids and the developing brain. *Brain Research*, 1237, 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.08.078>
- Isaias, I. U., Trujillo, P., Summers, P., Marotta, G., Mainardi, L., Pezzoli, G., ... & Costa, A. (2016). Neuromelanin imaging and dopaminergic loss in Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 196. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00196>
- İşleroğlu, H. & Yıldırım, Z. (2005). Fonksiyonel bir gıda olarak keten tohumu, *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 22, 23-30.
- Jalkanen, A., Lassheikki, V., Torsti, T., Gharib, E., Lehtonen, M., & Juvonen, R. O. (2021). Tissue and interspecies comparison of catechol-O-methyltransferase

- mediated catalysis of 6-O-methylation of esculetin to scopoletin and its inhibition by entacapone and tolcapone. *Xenobiotica*, 51(3), 268-278. <https://doi.org/10.1080/00498254.2020.1853850>
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), 368-376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Jankovic, J. (2003). Pathophysiology and clinical assessment of parkinsonian symptoms and signs. In *Handbook of Parkinson's disease*. 90-127. CRC Press.
- Javidnia, M., Shoulson, I., Kieburtz, K., & Venuto, C. S. (2020). Pharmacotherapy use for non-motor symptoms among de novo Parkinson's disease Parkinson's progression markers initiative participants. *Journal of Parkinson's disease*, 10(3), 1239-1243. <https://doi.org/10.3233/JPD-201973>
- Ji, A., Diao, H., Wang, X., Yang, R., Zhang, J., Luo, W., ... & Cai, T. (2012). n-3 polyunsaturated fatty acids inhibit lipopolysaccharide-induced microglial activation and dopaminergic injury in rats. *Neurotoxicology*, 33(4), 780-788. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.02.018>
- Joffe, C., Rey, C., & Layé, S. (2019). N-3 polyunsaturated fatty acids and the resolution of neuroinflammation. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1022. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01022>
- Kakish, J., Tavassoly, O., & Lee, J. S. (2015). Rasagiline, a suicide inhibitor of monoamine oxidases, binds reversibly to α -synuclein. *ACS Chemical Neuroscience*, 6(2), 347-355. <https://doi.org/10.1021/cn5002914>
- Kamel, F., Goldman, S. M., Umbach, D. M., Chen, H., Richardson, G., Barber, M. R., et al. (2014). Dietary fat intake, pesticide use, and Parkinson's disease. *Parkinsonism*

& *Related Disorders*, 20(1), 82–87.

<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.09.025>

Kandre, D., Banwari, G., & Sharma, P. (2015). Comorbid functional shoulder pain and zolpidem dependence treated with pramipexole. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 37(4), 443–445. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.168607>

Kar, A., Ghosh, P., Patra, P., Chini, D. S., Nath, A. K., Saha, J. K., & Patra, B. C. (2023). Omega-3 fatty acids mediated Cellular signaling and its regulation in Human Health. *Clinical Nutrition Open Science*. <https://doi.org/10.1016/j.nutos.2023.10.004>

Kasemsuk, C., Oyama, G., & Hattori, N. (2017). Management of impulse control disorders with deep brain stimulation: A double-edged sword. *Journal of the Neurological Sciences*, 374, 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.019>

Kaur, K., Gill, J. S., Bansal, P. K., & Deshmukh, R. (2017). Neuroinflammation-A major cause for striatal dopaminergic degeneration in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 381, 308-314. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.3251>

Kaya, D., & Soyukibar, T. E. (2022). Parkinson hastalığı ve parkinsonizm. *The Journal of Turkish Family Physician*, 13(4), 182-192. <https://doi.org/10.15511/tjtfp.22.00482>

Kayaalp SO & Dalkara T. (2012). Parkinson Hastalığının ve Diğer Hareket Bozuklukları ile Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. (Ed. S. Oğuz Kayaalp), Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji içinde (935-950). Ankara: Pelikan Yayınevi

Kereszturi, E., Tarnok, Z., Bogнар, E., Lakatos, K., Farkas, L., Gadoros, J., ... & Nemoda, Z. (2008). Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children. *American Journal of Medical*

- Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147(8), 1431-1435.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30704>
- Khanam, S., & Siddique, Y. H. (2018). Dopamine: agonists and neurodegenerative disorders. *Current Drug Targets*, 19(14), 1599-1611.
<https://doi.org/10.2174/1389450118666171117124340>
- Kho, A. R., Choi, B. Y., Kim, J. H., Lee, S. H., Hong, D. K., Lee, S. H., Jeong, J. H., Sohn, M., & Suh, S. W. (2017). Prevention of hypoglycemia-induced hippocampal neuronal death by N-acetyl-L-cysteine (NAC). *Amino Acids*, 49(2), 367–378. <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2389-6>
- Khodadadian, A., Hemmati-Dinarvand, M., Kalantary-Charvadeh, A., Ghobadi, A., & Mazaheri, M. (2018). Candidate biomarkers for Parkinson's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 104, 699-704. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.026>
- Kidd, P. M. (2000). Parkinson's disease as multifactorial oxidative neurodegeneration: implications for integrative management. *Alternative Medicine Review*, 5(6), 502-529.
- Kiebertz, K., & Wunderle, K. B. (2013). Parkinson's disease: Evidence for environmental risk factors. *Movement Disorders*, 28(1), 8-13. <https://doi.org/10.1002/mds.25418>
- Kim, G. H. J., Mo, H., Liu, H., Wu, Z., Chen, S., Zheng, J., ... & Guo, S. (2021). A zebrafish screen reveals Renin-angiotensin system inhibitors as neuroprotective via mitochondrial restoration in dopamine neurons. *Elife*, 10, e69795.
<https://doi.org/10.7554/eLife.69795>
- Kimmell, K., Pulusu, V. K., Bharucha, K. J., & Ross, E. D. (2015). Postural instability in Parkinson Disease: To step or not to step. *Journal of the Neurological Sciences*, 357(1-2), 146-151. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.07.020>

- Kimura, A., Namekata, K., Guo, X., Harada, C., & Harada, T. (2016). Neuroprotection, growth factors and BDNF-TrkB signalling in retinal degeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(9), 1584. <https://doi.org/10.3390/ijms17091584>
- Kinsella, J. E., Lokesh, B., & Stone, R. A. (1990). Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and amelioration of cardiovascular disease: Possible mechanisms. *American Journal of Clinical Nutrition*, 52(1), 1–28. <https://doi.org/10.1093/ajcn/52.1.1>
- Kitzenberg, D., Colgan, S. P., & Glover, L. E. (2016). Creatine kinase in ischemic and inflammatory disorders. *Clinical and Translational Medicine*, 5, 1-10. <https://doi.org/10.1186/s40169-016-0114-5>
- Klein, C., & Westenberger, A. (2012). Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(1), a008888. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008888>
- Klemann, C. J., Martens, G. J., Sharma, M., Martens, M. B., Isacson, O., Gasser, T., ... & Poelmans, G. (2017). Integrated molecular landscape of Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*, 3(1), 14. <https://doi.org/10.1038/s41531-017-0015-3>
- Kobayashi, M. (2023). Tremor. *Brain and Nerve= Shinkei Kenkyu no Shinpo*, 75(1), 37-44. <https://doi.org/10.11477/mf.1416202277>
- Kolacheva, A., Bannikova, A., Pavlova, E., Bogdanov, V., & Ugrumov, M. (2022). Modeling of the progressive degradation of the nigrostriatal dopaminergic system in mice to study the mechanisms of neurodegeneration and neuroplasticity in Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 683. <https://doi.org/10.3390/ijms24010683>
- Komeima, K., Hayashi, Y., Naito, Y., & Watanabe, Y. (2000). Inhibition of neuronal nitric-oxide synthase by calcium/calmodulin-dependent protein kinase II α

through Ser847 phosphorylation in NG108-15 neuronal cells. *Journal of Biological Chemistry*, 275(36), 28139-28143.

<https://doi.org/10.1074/jbc.M003198200>

Kousparou, C., Fyrilla, M., Stephanou, A., & Patrikios, I. (2023). DHA/EPA (Omega-3) and LA/GLA (Omega-6) as bioactive molecules in neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 10717. <https://doi.org/10.3390/ijms241310717>

Kunikowska, G., & Jenner, P. (2001). Sıçanlarda nigrostriatal yolun 6-Hidroksidopamin ile lezyonlanması, bazal gangliyadaki bakır, çinko ve manganez süperoksit dismutaz (SOD) için mRNA düzeylerini değiştirirken, glutatyon peroksidaz için mRNA düzeylerini etkilemez. *Brain Research*, 922(1), 51–64. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)03130-0](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)03130-0)

Kuzumaki, N., Suda, Y., Iwasawa, C., Narita, M., Sone, T., Watanabe, M., ... & Narita, M. (2019). Cell-specific overexpression of COMT in dopaminergic neurons of Parkinson's disease. *Brain*, 142(6), 1675-1689. <https://doi.org/10.1093/brain/awz084>

Kwakye, G. F., McMinimy, R. A., & Aschner, M. (2017). Disease-toxicant interactions in Parkinson's disease neuropathology. *Neurochemical Research*, 42, 1772-1786. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2052-4>

Lanore, A., Casse, F., Tesson, C., Courtin, T., Menon, P. J., Sambin, S., ... & Vidailhet, M. (2023). Differences in survival across monogenic forms of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 94(1), 123-132. <https://doi.org/10.1002/ana.26636>

Larsen, H. R. (2000). Fishoils: The essential nutrients. risk and the omega-3 index. *Journal of International Health News*, 102, 46-49.

- Lauretani, F., Testa, C., Salvi, M., Zucchini, I., Giallauria, F., & Maggio, M. (2023). Clinical Evaluation of Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Brain Sciences*, 13(4), 609. <https://doi.org/10.3390/brainsci13040609>
- Lauritzen, L., Hansen, H. S., Jorgensen, M. H., & Michaelsen, K. F. (2001). The essentiality of long-chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Progress in Lipid Research*, 40(1-94). [https://doi.org/10.1016/S0163-7827\(01\)00027-5](https://doi.org/10.1016/S0163-7827(01)00027-5)
- Laye, S., Nadjar, A., Joffre, C., Bazinet, R. P., & Dantzer, R. (2018). Anti-inflammatory effects of omega-3 fatty acids in the brain: physiological mechanisms and relevance to pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 70(1), 12-38. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014092>
- Le, W., Chen, S., & Jankovic, J. (2009). Etiopathogenesis of Parkinson disease: a new beginning?. *The Neuroscientist*, 15(1), 28-35. <https://doi.org/10.1177/1073858408319974>
- Lee, P. S., Crammond, D. J., & Richardson, R. M. (2018). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and globus pallidus for Parkinson's disease. *Current Concepts in Movement Disorder Management*, 33, 207-221. <https://doi.org/10.1159/000481105>
- Lees, A., Tolosa, E., Stocchi, F., Ferreira, J. J., Rascol, O., Antonini, A., & Poewe, W. (2023). Optimizing levodopa therapy, when and how? Perspectives on the importance of delivery and the potential for an early combination approach. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 23(1), 15-24. <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2176220>
- Leodori, G., Belvisi, D., De Bartolo, M. I., Fabbrini, A., Costanzo, M., Vial, F., ... & Berardelli, A. (2020). Re-emergent tremor in Parkinson's disease: the role of the

- motor cortex. *Movement Disorders*, 35(6), 1002-1011.
<https://doi.org/10.1002/mds.28022>
- Lerche, S., Wurster, I., Roeben, B., Zimmermann, M., Riekenbauer, B., Deuschle, C., ... & Brockmann, K. (2020). Parkinson's disease: glucocerebrosidase 1 mutation severity is associated with CSF alpha-synuclein profiles. *Movement Disorders*, 35(3), 495-499. <https://doi.org/10.1002/mds.27884>
- Lertxundi, U., Domingo-Echaburu, S., Hernandez, R., Peral, J., & Medrano, J. (2013). Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: Similar names, different results. *Psychogeriatrics*, 13(1), 17–24.
<https://doi.org/10.1111/j.14798301.2012.00418.x>
- Leta, V., Dafsari, H. S., Sauerbier, A., Metta, V., Titova, N., Timmermann, L., ... & Ray Chaudhuri, K. (2021). Personalised advanced therapies in Parkinson's disease: the role of non-motor symptoms profile. *Journal of Personalized Medicine*, 11(8), 773. <https://doi.org/10.3390/jpm11080773>
- Leung H, Mok V. Parkinson's disease: aetiology, diagnosis, and management. Hong Kong Med J 11: 476-489, 2005. <https://doi.org/10.12809/hkmj115476>
- Levy, B. D. (2010). Resolvins and protectins: Natural pharmacophores for resolution biology. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 82(4–6), 327–332. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2010.02.011>
- Lewis, S. J., Gangadharan, S., & Padmakumar, C. P. (2016). Parkinson's disease in the older patient. *Clinical Medicine*, 16(4), 376-378.
<https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-4-376>
- Li, D., Sinclair, A., Wilson, A., Nakkote, S., Kelly, F., Abedin, L., Mann, N., & Turner, A. (1999). Effect of dietary alpha-linolenic acid on thrombotic risk factors in

- vegetarian men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69(5), 872–882.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/69.5.872>
- Li, D., Wahlqvist, M. L., & Sinclair, A. J. (2019). Advances in n-3 polyunsaturated fatty acid nutrition. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 28(1), 1.
<https://doi.org/10.6133/apjcn.2019.28.1.02>
- Liberatore, G. T., Jackson-Lewis, V., Vukosavic, S., Mandir, A. S., Vila, M., McAuliffe, W. G., ... & Przedborski, S. (1999). Inducible nitric oxide synthase stimulates dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson disease. *Nature medicine*, 5(12), 1403-1409. <https://doi.org/10.1038/70978>
- Lill, C. M. (2016). Genetics of Parkinson's disease. *Molecular and Cellular Probes*, 30(6), 386-396. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2016.11.001>
- Liy, P. M., Puzi, N. N. A., Jose, S., & Vidyadaran, S. (2021). Nitric oxide modulation in neuroinflammation and the role of mesenchymal stem cells. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.), 246(22), 2399–2406.
<https://doi.org/10.1177/15353702211036672>
- Logroscino, G., Marder, K., Graziano, J., Freyer, G., Slavkovich, V., Lojcono, N., ... & Mayeux, R. (1998). Dietary iron, animal fats, and risk of Parkinson's disease. *Movement disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 13, 13-16.
- Lopez-Suarez, L., Al Awabdh, S., Coumoul, X., & Chauvet, C. (2022). The SH-SY5Y human neuroblastoma cell line, a relevant in vitro cell model for investigating neurotoxicology in human: Focus on organic pollutants. *Neurotoxicology*, 92, 131-155. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.07.008>

- Lu, B., Gehrke, S., & Wu, Z. (2014). RNA metabolism in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Brain Research*, 1584, 105-115. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.03.003>
- Lu, Y., Zhao, L. X., Cao, D. L., & Gao, Y. J. (2013). Spinal injection of docosahexaenoic acid attenuates carrageenan-induced inflammatory pain through inhibition of microglia-mediated neuroinflammation in the spinal cord. *Neuroscience*, 241, 22-31. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.03.003>
- Luong, K. V., & Nguyễn, L. T. (2013). The beneficial role of thiamine in Parkinson disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 19(7), 461-468. <https://doi.org/10.1111/cns.12078>
- Lyra, P., Machado, V., Proença, L., Domingos, J., Godinho, C., Mendes, J. J., & Botelho, J. (2020). Parkinson's disease, periodontitis and patient-related outcomes: A cross-sectional study. *Medicina*, 56(8), 383. <https://doi.org/10.3390/medicina56080383>
- Madhaw, G., Gupta, R., Dhamija, P., & Kumar, N. (2023). A Randomized, Open Label, Exploratory Trial Comparing Efficacy of Amantadine and Ropinirole in Restless Legs Syndrome. *Sleep Science*, 16(02), 174-182. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1770810>
- Maes, M., Galecki, P., Chang, Y. S., & Berk, M. (2011). A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(3), 676-692. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.004>

- Maharani, B., Jafrin, A. L., Bai, K. V., & Sivagnanam, G. (2019). Levofloxacin-induced tactile hallucination and acute anxiety reaction. *Indian Journal of Pharmacology*, 51(2), 123-125. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_291_17
- Maiolino, M., O'Neill, N., Lariccia, V., Amoroso, S., Sylantsev, S., Angelova, P. R., & Abramov, A. Y. (2019). Inorganic polyphosphate regulates AMPA and NMDA receptors and protects against glutamate excitotoxicity via activation of P2Y receptors. *Journal of Neuroscience*, 39(31), 6038-6048. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0314-19.2019>
- Maitta, R. W., Wolgast, L. R., Wang, Q., Zhang, H., Bhattacharyya, P., Gong, J. Z., ... & Ratech, H. (2011). Alpha-and beta-synucleins are new diagnostic tools for acute erythroid leukemia and acute megakaryoblastic leukemia. *American Journal of Hematology*, 86(2), 230-234. <https://doi.org/10.1002/ajh.21932>
- Malau, I. A., Chang, J. P. C., Lin, Y. W., Chang, C. C., Chiu, W. C., & Su, K. P. (2024). Omega-3 Fatty Acids and Neuroinflammation in Depression: Targeting Damage-Associated Molecular Patterns and Neural Biomarkers. *Cells*, 13(21), 1791. <https://doi.org/10.3390/cells13211791>
- Malmlöf, T., Feltmann, K., Konradsson-Geuken, Å., Schneider, F., Alken, R. G., Svensson, T. H., & Schilström, B. (2015). Deuterium-substituted L-DOPA displays increased behavioral potency and dopamine output in an animal model of Parkinson's disease: comparison with the effects produced by L-DOPA and an MAO-B inhibitor. *Journal of Neural Transmission*, 122, 259-272. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1247-6>
- Mani, S., Sevanan, M., Krishnamoorthy, A., & Sekar, S. (2021). A systematic review of molecular approaches that link mitochondrial dysfunction and neuroinflammation

- in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 42(11), 4459-4469.
<https://doi.org/10.1007/s10072-021-05551-1>
- Mao, X. Y., Yin, X. X., Guan, Q. W., Xia, Q. X., Yang, N., Zhou, H. H., ... & Jin, W. L. (2021). Dietary nutrition for neurological disease therapy: Current status and future directions. *Pharmacology & Therapeutics*, 226, 107861.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107861>
- Martin, D. S., Lonergan, P. E., Boland, B., Fogarty, M. P., & Brady, M. (2002). Apoptotic changes in the aged brain are triggered by interleukin-1 β -induced activation of p38 and reversed by treatment with eicosapentaenoic acid. *The Journal of Biological Chemistry*, 277, 34239–34246.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M206657200>
- Mavroeidi, P., & Xilouri, M. (2021). Neurons and glia interplay in α -synucleinopathies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4994.
<https://doi.org/10.3390/ijms22094994>
- Mayurasakorn, K., Williams, J. J., Ten, V. S., & Deckelbaum, R. J. (2011). Docosahexaenoic acid: brain accretion and roles in neuroprotection after brain hypoxia and ischemia. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 14(2), 158-167.
<https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32834476b8>
- Mazzio, E. A., Reams, R. R., & Soliman, K. F. (2004). The role of oxidative stress, impaired glycolysis and mitochondrial respiratory redox failure in the cytotoxic effects of 6-hydroxydopamine in vitro. *Brain Research*, 1004(1-2), 29-44.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.12.034>
- McGeer, P. L., Itagaki, S., Boyes, B. E., & McGeer, E. G. (1988). Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology*, 38(8), 1285-1285.

<https://doi.org/10.1212/WNL.38.8.1285>

- Mermer, M., & Yıldiran, H. (2020). Parkinson Hastalığı Patogenezinde Esansiyel Yağ Asitleri ve Kolesterolün Etkileri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(1), 120-126. <https://doi.org/10.22312/sdusbed.626176>
- Michel, P. P., Hirsch, E. C., & Hunot, S. (2016). Understanding dopaminergic cell death pathways in Parkinson disease. *Neuron*, 90(4), 675–691. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.019>
- Miyake, Y., Sasaki, S., Tanaka, K., Fukushima, W., Kiyohara, C., Tsuboi, Y., et al. (2010). Dietary fat intake and risk of Parkinson's disease: A case-control study in Japan. *Journal of Neurological Sciences*, 288(1-2), 117–122. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.035>
- Miyasaka, C. K., Alves de Souza, J. A., Torres, R. P., Mancili, F. J., Lajolo, F. M., & Curi, R. (1998). Effect of the administration of fish oil by gavage on activities of antioxidant enzymes of rat lymphoid organs. *General Pharmacology*, 30, 759–762. [https://doi.org/10.1016/S0306-3623\(97\)00268-7](https://doi.org/10.1016/S0306-3623(97)00268-7)
- Mizuno, Y. (2020). More than 20 years of the discovery of Park2. *Neuroscience Research*, 159, 3-8. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2020.02.002>
- Mor, D. E., & Ischiropoulos, H. (2018). The convergence of dopamine and α -synuclein: implications for Parkinson's disease. *Journal of Experimental Neuroscience*, 12, 1179069518761360. <https://doi.org/10.1177/1179069518761360>
- Morris, J. K., Bomhoff, G. L., Stanford, J. A., & Geiger, P. C. (2010). Neurodegeneration in an animal model of Parkinson's disease is exacerbated by a high-fat diet. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 299(4), R1082-R1090. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00449.2010>

- Mu, J., Chaudhuri, K. R., Bielza, C., de Pedro-Cuesta, J., Larrañaga, P., & Martinez-Martin, P. (2017). Parkinson's disease subtypes identified from cluster analysis of motor and non-motor symptoms. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 301. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00301>
- Murphy, M. P., & Holmgren, A. (2003). Antioxidant and Redox Regulation of Gene Expression. *Annual Review of Biochemistry*, 72, 139-172. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.72.121801.161544>
- Muslu, Z., & Develioğlu, H. (2017). Parkinson's disease in dentistry and periodontology. *Cumhuriyet Dental Journal*, 20(3). <https://doi.org/10.7126/cumudj.369390>
- Müller, T. (2015). Catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs*, 75(2), 157-174. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0343-0>
- Myall, D. J., Pitcher, T. L., Pearson, J. F., Dalrymple-Alford, J. C., Anderson, T. J., & MacAskill, M. R. (2017). Parkinson's in the oldest old: Impact on estimates of future disease burden. *Parkinsonism & Related Disorders*, 42, 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.06.018>
- Nagatsu, T., & Sawada, M. (2005). Inflammatory process in Parkinson's disease: role for cytokines. *Current Pharmaceutical Design*, 11(8), 999-1016. <https://doi.org/10.2174/1381612053381620>
- Nagoshi, E. (2018). Drosophila models of sporadic Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3343. <https://doi.org/10.3390/ijms19113343>
- Nair, A. T., Ramachandran, V., Joghee, N. M., Antony, S., & Ramalingam, G. (2018). Gut microbiota dysfunction as reliable non-invasive early diagnostic biomarkers

- in the pathophysiology of Parkinson's disease: a critical review. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 24(1), 30. <https://doi.org/10.5056/jnm17105>
- Narendra, D., Tanaka, A., Suen, D. F., & Youle, R. J. (2008). Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *The Journal of Cell Biology*, 183(5), 795-803. <https://doi.org/10.1083/jcb.200809125>
- Ndayisaba, A., Kaundlstorfer, C., & Wenning, G. K. (2019). Iron in neurodegeneration—cause or consequence?. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 180. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00180>
- Neumann, J., Hofmann, B., Dhein, S., & Gergs, U. (2023). Role of Dopamine in the Heart in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 5042. <https://doi.org/10.3390/ijms24055042>
- Nicoletti, A., Vasta, R., Mostile, G., Nicoletti, G., Arabia, G., Illiceto, G., ... & Zappia, M. (2017). Gender effect on non-motor symptoms in Parkinson's disease: are men more at risk?. *Parkinsonism & Related Disorders*, 35, 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.12.008>
- Norday, A. (2001). Fish consumption and cardiovascular disease. *European Heart Journal Supplements*, 3, D4–D7. <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.0227>
- Olanow, C. W., & Brundin, P. (2013). Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder?. *Movement Disorders*, 28(1), 31-40. <https://doi.org/10.1002/mds.25373>
- Olanow, C. W., Kordower, J. H., Lang, A. E., & Obeso, J. A. (2009). Dopaminergic transplantation for Parkinson's disease: current status and future prospects. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 66(5), 591-596. <https://doi.org/10.1002/ana.21778>

- Olson, M. V., Liu, Y. C., Dangi, B., Paul Zimmer, J., Salem, N., & Nauroth, J. M. (2013). Docosahexaenoic acid reduces inflammation and joint destruction in mice with collagen-induced arthritis. *Inflammation Research*, 62, 1003-1013. <https://doi.org/10.1007/s00011-013-0658>
- Opara, J. A., Małecki, A., Małecka, E., & Socha, T. (2017). Motor assessment in Parkinsons disease. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 24(3). <https://doi.org/10.5604/12321966.1232774>
- Ozsoy, O., Seval-Celik, Y., Hacıoglu, G., Yargicoglu, P., Demir, R., Agar, A., & Aslan, M. (2011). The influence and the mechanism of docosahexaenoic acid on a mouse model of Parkinson's disease. *Neurochemistry International*, 59(5), 664-670. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2011.06.012>
- Özbayrak, V. (2021), Parkinson hastalarının yaşam kalitesi ve ilaç inançlarının değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi: Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara, Türkiye.
- Özcan, T. A., Özben, S., Hakyemez, H. A., Bedir, M., Akarsu, E. O., Özer, F., ... & Bayraktar, G. I. (2012). Does ability to identify odors differ among clinical subtypes of Parkinson's disease?. *Turkish Journal of Neurology*, 18(4), 151-154. <https://doi.org/10.4274/Tnd.79069>
- Padmakumar, S., Kulkarni, P., Ferris, C. F., Bleier, B. S., & Amiji, M. M. (2022). Traumatic brain injury and the development of parkinsonism: Understanding pathophysiology, animal models, and therapeutic targets. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 149, 112812. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112812>
- Parkinson Study Group. (2004). Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 351(24), 2498–2508. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033447>

- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(2), 223-236. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>
- Passos, P. P., Borba, J. M. C., Rocha-de-Melo, A. P., Guedes, R. C. A., da Silva, R. P., Melo Filho, W. T., ... & da Silveira Andrade-da, B. L. (2012). Dopaminergic cell populations of the rat substantia nigra are differentially affected by essential fatty acid dietary restriction over two generations. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 44(2), 66-75. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2012.05.003>
- Patterson, E., Wall, R., Fitzgerald, G. F., Ross, R. P., & Stanton, C. (2012). Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids. *Journal of Nutrition and Metabolism*. <https://doi.org/10.1155/2012/539426>
- Peng, W., Tan, C., Mo, L., Jiang, J., Zhou, W., Du, J., ... & Chen, L. (2021). Glucose transporter 3 in neuronal glucose metabolism: Health and diseases. *Metabolism*, 123, 154869. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154869>
- Perrin, R. J., Woods, W. S., Clayton, D. F., & George, J. M. (2001). Exposure to long chain polyunsaturated fatty acids triggers rapid multimerization of synucleins. *Journal of Biological Chemistry*, 276(45), 41958-41962. <https://doi.org/10.1074/jbc.M105022200>
- Perumal, Arulselvan S., Sharma, Himanshu S., & Mohanakumar, Kunju P. (1992). Vitamin E attenuates the toxic effects of 6-hydroxydopamine on free radical scavenging systems in rat brain. *Brain Research Bulletin*, 29(5), 699-701. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(92\)90156-8](https://doi.org/10.1016/0361-9230(92)90156-8)
- Pizarro-Galleguillos, B. M., Kunert, L., Brüggemann, N., & Prasuhn, J. (2022). Iron-and neuromelanin-weighted neuroimaging to study mitochondrial dysfunction in

- patients with parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 13678. <https://doi.org/10.3390/ijms232213678>
- Poewe, W., & Mahlknecht, P. (2020). Pharmacologic treatment of motor symptoms associated with Parkinson disease. *Neurologic Clinics*, 38(2), 255-267. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.12.002>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkmann, J., ... & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Pomponi, M., Loria, G., Salvati, S., Di Biase, A., Conte, G., Villella, C., ... & Bentivoglio, A. R. (2014). DHA effects in Parkinson disease depression. *Basal Ganglia*, 4(2), 61-66. <https://doi.org/10.1016/j.baga.2014.03.004>
- Porro, C., Cianciulli, A., & Panaro, M. A. (2020). The regulatory role of IL-10 in neurodegenerative diseases. *Biomolecules*, 10(7), 1–15. <https://doi.org/10.3390/biom10071052>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., ... & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Potdar, S., Parmar, M. S., Ray, S. D. ve Cavanaugh, J. E. (2018). Protective effects of the resveratrol analog piceid in dopaminergic SH-SY5Y cells. *Archives of Toxicology*, 92(2), 669–677. doi:10.1007/s00204-017-2073-z
- Pozo Devoto, V. M., & Falzone, T. L. (2017). Mitochondrial dynamics in Parkinson's disease: A role for α -synuclein? *Disease Models & Mechanisms*, 10(9), 1075–1087. <https://doi.org/10.1242/dmm.028675>

- Pretzer-Aboff, I., Bunting-Perry, L., & Spindler, M. (2016). The implications of Parkinson's disease for women's health. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 45(5), 723-736. <https://doi.org/10.1016/j.jogn.2016.02.015>
- Punia, S., Sandhu, K. S., Siroha, A. K., & Dhull, S. B. (2019). Omega-3 metabolism, absorption, bioavailability and health benefits – A review. *Pharma Nutrition*, 100162. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2019.100162>
- Quansah, E., Peelaerts, W., Langston, J. W., Simon, D. K., Colca, J., & Brundin, P. (2018). Targeting energy metabolism via the mitochondrial pyruvate carrier as a novel approach to attenuate neurodegeneration. *Molecular Neurodegeneration*, 13, 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0260-x>
- Raglio, A. (2015). Music therapy interventions in Parkinson's disease: The state-of-the-art. *Frontiers in Neurology*, 6, 185. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00185>
- Rajput, A. H. (1995). Clinical features of tremor in extrapyramidal syndromes. In L. J. Findley & W. C. Koller (Eds.), *Handbook of Tremor Disorders* (pp. 275-291). New York: Marcel Dekker Inc.
- Ramirez, A., Heimbach, A., Gründemann, J., Stiller, B., Hampshire, D., Cid, L. P., ... & Kubisch, C. (2006). Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nature Genetics*, 38(10), 1184-1191. <https://doi.org/10.1038/ng1884>
- Rao, S. S., Hofmann, L. A., & Shakil, A. (2006). Parkinson's disease: Diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 74(12), 2046–2054. Retrieved from <https://www.aafp.org/afp/2006/1215/p2046.html>
- Rascol, O., Brooks, D. J., Melamed, E., Oertel, W., Poewe, W., Stocchi, F., & Tolosa, E. (2005). Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with

- Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *The Lancet*, 365(9463), 947-954. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71083-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71083-7)
- Rauhala, P., Lin, A. M. Y., & Chiueh, C. C. (1998). Neuroprotection by S-nitrosoglutathione of brain dopamine neurons from oxidative stress. *The FASEB Journal*, 12(2), 165-173. <https://doi.org/10.1096/fasebj.12.2.165>
- Ravina, B., Camicioli, R., Como, P. G., Marsh, L., Jankovic, J., Weintraub, D., & Elm, J. (2007). The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*, 69(4), 342-347. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000268695.63392.10>
- Rees, J., Ryan, J., Laws, M., & Devine, A. (2024). A comprehensive examination of the evidence for whole of diet patterns in Parkinson's disease: a scoping review. *Nutritional Neuroscience*, 27(6), 547-565. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2023.2233727>
- Reich, S. G., & Savitt, J. M. (2019). Parkinson's disease. *Medical Clinics of North America*, 103(2), 337-350. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.11.003>
- Riley, D., Lang, A. E., Blair, R. D., Birnbaum, A., & Reid, B. (1989). Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 52(1), 63-66. <https://doi.org/10.1136/jnnp.52.1.63>
- Ritz, B., & Yu, F. (2000). Parkinson's disease mortality and pesticide exposure in California 1984-1994. *International Journal of Epidemiology*, 29(2), 323-329. <https://doi.org/10.1093/ije/29.2.323>
- Robertson, R. (2018). Omega-3-6-9 Fatty Acids: A complete overview. *Healthline*. Retrieved from <https://www.healthline.com/nutrition/omega-3-6-9-overview> [Accessed: 21 February 2021].

- Rodríguez, Nuria, Morer, Astrid, González-Navarro, Esther A., Serra-Pages, Clara, Boloc, David, Torres, Teresa, et al. (2019). Altered frequencies of Th17 and Treg cells in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 81, 608–616. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.013>
- Rodríguez-Violante, M., Cervantes-Arriaga, A., Fahn, S., & Tolosa, E. (2018). Two-hundred years later: Is Parkinson's disease a single defined entity?. *Revista de Investigación Clínica*, 69(6), 308-313. <https://doi.org/10.24875/RIC.17002291>
- Rohl, A., Gutierrez, S., Johari, K., Greenlee, J., Tjaden, K., & Roberts, A. (2022). Speech dysfunction, cognition, and Parkinson's disease. *Progress in Brain Research*, 269(1), 153–173. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2022.01.017>
- Rosa, L. R. D. O., Kaga, A. K., Barbanera, P. O., Queiroz, P. M., do Carmo, N. O. L., & Fernandes, A. A. H. (2018). Beneficial effects of N-acetylcysteine on hepatic oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 96(4), 412-418. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2017-0559>
- Roy, Z., Bansal, R., Siddiqui, L., & Chaudhary, N. (2023). Understanding the role of free radicals and antioxidant enzymes in human diseases. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 24(10), 1265-1276. <https://doi.org/10.2174/1389201024666221121160822>
- Ruipérez, V., Darios, F., & Davletov, B. (2010). Alpha-synuclein, lipids and Parkinson's disease. *Progress in Lipid Research*, 49(4), 420-428. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2010.05.004>
- Rustan, A. C., & Drevon, C. A. (2005). Fatty acids: structures and properties. *Encyclopedia of Life Sciences*, 1, 1-7. <https://doi.org/10.1038/npg.els.0003894>

- Ruz, C., Alcantud, J. L., Vives Montero, F., Duran, R., & Bandres-Ciga, S. (2020). Proteotoxicity and neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5646. <https://doi.org/10.3390/ijms21165646>
- Saitoh, Y., & Takahashi, K. (2023). Current Pharmacological Treatment for Parkinson's Disease. *Brain and Nerve= Shinkei Kenkyu No Shinpo*, 75(5), 441-449. <https://doi.org/10.11477/mf.1416202357>
- Saka, C. (2017). An overview of analytical methods for the determination of monoamine oxidase inhibitors in pharmaceutical formulations and biological fluids. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 47(1), 1-23. <https://doi.org/10.1080/10408347.2014.964835>
- Salar, B., & Uz, A. (2021). Omega yağ asitleri: Biyolojik etkileri ve bitkisel kaynakları. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 41(3), 194-209. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.920079>
- Samadi, P., Grégoire, L., Rouillard, C., Bédard, P. J., Di Paolo, T., & Lévesque, D. (2006). Docosahexaenoic acid reduces levodopa-induced dyskinesias in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine monkeys. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 59(2), 282-288. <https://doi.org/10.1002/ana.20738>
- Samuel, M. G., & Tanner, C. (1998). Etiology of Parkinson's Disease. In J. Jankovic & E. Tolosa (Eds.), *Parkinson's Disease and Movement Disorders*, 133-159. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore.
- SanGiovanni, J. P., Parra-Cabrera, S., Colditz, G. A., Berkey, C. S., & Dwyer, J. T. (2000). Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy

preterm infants. *Pediatrics*, 105(6), 1292–1298.

<https://doi.org/10.1542/peds.105.6.1292>

Sarbolouki, S., Javanbakht, M. H., Derakhshanian, H., Zarei, M., & Djalali, M. (2008).

Omega-3 fatty acids supplementation improves the antioxidant capacity in patients with acute coronary syndrome. *Medical Journal of Nutrition and Metabolism*, 1(3), 199–205. <https://doi.org/10.1007/s12349-008-0025-y>

Sarkar, P., Bhowmick, A., & Banu, S. (2018). Comparative analysis of different dietary antioxidants on oxidative stress pathway genes in L6 myotubes under oxidative stress. *Cytotechnology*, 70(4), 1177–1192. <https://doi.org/10.1007/s10616-018-0268-9>

Sarsılmaz, M., Songur, A., Özyurt, H., Kuş, İ., Özen, O. A., & Özyurt, B. (2003).

Potential role of dietary omega-3 essential fatty acids on some oxidant/antioxidant parameters in rats' corpus striatum. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 69(4), 253–259. [https://doi.org/10.1016/S0952-3278\(03\)00115-1](https://doi.org/10.1016/S0952-3278(03)00115-1)

Sassone, J., Reale, C., Dati, G., Regoni, M., Pellecchia, M. T., & Garavaglia, B. (2021).

The Role of VPS35 in the Pathobiology of Parkinson's Disease. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 41(2), 199–227. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00849-8>

Savaş, A., & Akbostancı, C. (2014). Parkinson hastalığında derin beyin stimülasyonu. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 24(2), 168–72.

Sawada, H., Oeda, T., Kuno, S., Nomoto, M., Yamamoto, K., Yamamoto, M., ... & Amantadine Study Group. (2010). Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Plos One*, 5(12), e15298. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015298>.

- Seo, D. Y., Heo, J. W., Ko, J. R., & Kwak, H. B. (2019). Exercise and neuroinflammation in health and disease. *International Neuropsychology Journal*, 23(Suppl 2), S82. <https://doi.org/10.5213/inj.1938214.107>
- Seritan, A. L., Spiegel, L. L., Weinstein, J. L., Racine, C. A., Brown, E. G., Volz, M., ... & Ostrem, J. L. (2021). Elevated mood states in patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation: Diagnosis and management strategies. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 33(4), 314-320. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20080205>
- Sezen, S., Karadayi, M., Yesilyurt, F., Burul, F., Gulsahin, Y., Ozkaraca, M., ... & Gulluce, M. (2024). Acyclovir Provides Protection Against 6-OHDA-Induced Neurotoxicity in SH-SY5Y Cells Through the Kynurenine Pathway. *NeuroToxicology*, 16, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2024.11.005>
- Scheider, W. L., Hershey, L. A., Vena, J. E., Holmlund, T., Marshall, J. R., & Freudenheim, J. L. (1997). Dietary antioxidants and other dietary factors in the etiology of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 12(2), 190-196. <https://doi.org/10.1002/mds.870120209>
- Schulz, J. B., Hausmann, L., & Hardy, J. (2016). 199 years of Parkinson disease—what have we learned and what is the path to the future?. *Journal of Neurochemistry*, 139, 3-7. <https://doi.org/10.1111/jnc.13733>
- Scott, B. L., & Bazan, N. G. (1989). Membrane docosahexaenoate is supplied to the developing brain and retina by the liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(8), 2903–2907. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.8.2903>

- Shaikh, S.R., et al. (2003). Interaction of cholesterol with a docosaehaenoic acid-containing phosphatidylethanolamine: trigger for microdomain/raft formation? *Biochemistry*, 42(41), 12028-12037. <https://doi.org/10.1021/bi0347440>
- Shin, J. H., Ko, H. S., Kang, H., Lee, Y., Lee, Y. I., Pletinkova, O., ... & Dawson, T. M. (2011). PARIS (ZNF746) repression of PGC-1 α contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease. *Cell*, 144(5), 689-702. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.010>
- Shiraishi, T., Murakami, H., & Iguchi, Y. (2019). [Diagnosis and Treatment of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease]. *Brain and Nerve = Shinkei Kenkyu No Shinpo*, 71(8), 869–874. <https://doi.org/10.11477/mf.1416201367>
- Shulman, L. M., Taback, R. L., Bean, J., & Weiner, W. J. (2001). Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 16(3), 507-510. <https://doi.org/10.1002/mds.1099>
- Silva, S., Almeida, A. J., & Vale, N. (2021). Importance of nanoparticles for the delivery of antiparkinsonian drugs. *Pharmaceutics*, 13(4), 508. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040508>
- Sima, I. A., Naşcu-Briciu, R. D., & Sarbu, C. (2013). Simultaneous determination of levodopa and carbidopa in pharmaceuticals by principal component regression. *Revue Roumaine de Chimie*, 58(7-8), 705-710. Retrieved from <https://revroum.lew.ro/wp-content/uploads/2013/7/Art%2017.pdf>
- Simms, S. L., Huettner, D. P., & Kortagere, S. (2016). In vivo characterization of a novel dopamine D3 receptor agonist to treat motor symptoms of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*, 100, 106-115. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.04.004>

- Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020). Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*, 36(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>
- Simopoulos, A. P. (2008). The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Experimental Biology and Medicine*, 233(6), 674-688. <https://doi.org/10.3181/0711-MR-311>
- Simopoulos, A. P. (2002). Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *Journal of the American College of Nutrition*, 21(6), 495-505. <https://doi.org/10.1080/07315724.2002.10719248>
- Singh, M. (2005). Essential fatty acids, DHA and human brain. *Indian Journal of Pediatrics*, 72(3), 239-242. <https://doi.org/10.1007/BF02725944>
- Siow, T. Y., Chen, C. C. V., Wan, N., Chow, K. P. N., & Chang, C. (2013). In vivo evidence of increased nNOS activity in acute MPTP neurotoxicity: a functional pharmacological MRI study. *Biomed Research International*, 2013(1), 964034. <https://doi.org/10.1155/2013/964034>
- Smaby, J. M., et al. (1997). Phosphatidylcholine acyl unsaturation modulates the decrease in interfacial elasticity induced by cholesterol. *Biophysical Journal*, 73(3), 1492-1505. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(97\)78031-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(97)78031-2)
- Solana-Manrique, C., Sanz, F. J., Ripollés, E., Bañó, M. C., Torres, J., Muñoz-Soriano, V., & Paricio, N. (2020). Enhanced activity of glycolytic enzymes in Drosophila and human cell models of Parkinson's disease based on DJ-1 deficiency. *Free Radical Biology and Medicine*, 158, 137-148. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.036>
- Solanki, P., Aminoshariae, A., Jin, G., et al. (2013). The effect of docosahexaenoic acid (DHA) on expression of IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF-alpha in normal and

- lipopolysaccharide (LPS)-stimulated macrophages. *Quintessence International*, 44(6), 393. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a29502>
- Soto, I., & Howell, G. R. (2014). The complex role of neuroinflammation in glaucoma. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 4(8), a017269. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017269>
- Spano, M., Signorelli, M., Vitaliani, R., Aguglia, E., & Giometto, B. (2015). The possible involvement of mitochondrial dysfunctions in Lewy body dementia: a systematic review. *Functional Neurology*, 30(3), 151. <https://doi.org/10.11138/FNeur/2015.30.3.151>
- Stamey, W. P., & Jankovic, J. (2007). Shoulder pain in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(2), 247–248.
- Stillwell, W., & Wassall, S. R. (2003). Docosahexaenoic acid: Membrane properties of a unique fatty acid. *Chemistry and Physics of Lipids*, 126(1), 1–27. [https://doi.org/10.1016/S0009-3084\(03\)00101-4](https://doi.org/10.1016/S0009-3084(03)00101-4)
- Stoll, A. L. (1999). Omega-3 fatty acids in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 407–412. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.5.407>
- Stone, N. J. (1997). Fish consumption, fish oil, lipids, and coronary heart disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 65(4), 1083–1086. <https://doi.org/10.1093/ajcn/65.4.1083>
- Sun, H., Wang, Z., Zhang, Q., Liu, Y., Yang, J., Liu, H., ... & Xu, Y. (2021). Generation of induced pluripotent stem cell line (ZZUi027-A) derived from skin fibroblasts from a Parkinson's disease patient with RAB39B gene mutation. *Stem Cell Research*, 55, 102454. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2021.102454>

- Surmeier, D. J., Guzmán, J. N., Sánchez-Padilla, J., & Goldberg, J. A. (2010). What causes the death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease?. *Progress in Brain Research*, 183, 59-77. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(10\)83004-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(10)83004-3)
- Surmeier, D. J. (2018). Determinants of dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease. *The FEBS Journal*, 285(19), 3657-3668. <https://doi.org/10.1111/febs.14607>
- Şırınocak, P. B., Tunçay, N., Özçelik, M. M., Şener, U., & Zorlu, Y. (2009). Parkinson Hastalığında Motor Semptomların Başlama Tarafı ile Kognitif Disfonksiyon Arasındaki İlişki. *Journal of Neurological Sciences*, 26(2).
- Takeuchi, T. (2021). Pathogenic and protective roles of extracellular vesicles in neurodegenerative diseases. *The journal of Biochemistry*, 169(2), 181-186. <https://doi.org/10.1093/jb/mvaa131>
- Tan, L. C., Methawasin, K., Tan, E-K., Tan, J. H., Au, W-L., Yuan, J-M., et al. (2016). Dietary cholesterol, fats, and risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 87(1), 86–92. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312764>
- Tan, B., Wang, Y., Zhang, X., & Sun, X. (2022). Recent studies on protective effects of walnuts against neuroinflammation. *Nutrients*, 14(20), 4360. <https://doi.org/10.3390/nu14204360>
- Tanner, C. M., Kamel, F., Ross, G. W., Hoppin, J. A., Goldman, S. M., Korell, M., Marras, C., Bhudhikanok, G. S., Kasten, M., Chade, A. R., Comyns, K., Richards, M. B., Meng, C.-C., Priestley, B., Fernandez, H. H., Cambi, F., Umbach, D. M., Blair, A., Sandler, D. P., & Langston, J. W. (2011). Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environmental Health Perspectives*, 119(6), 866–872. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002839>

- Teran, M. D. M., de Moreno de LeBlanc, A., Savoy de Giori, G., & LeBlanc, J. G. (2021). Thiamine-producing lactic acid bacteria and their potential use in the prevention of neurodegenerative diseases. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 105, 2097-2107.
<https://doi.org/10.1007/s00253-021-11148-7>
- Thanvi, B. R., Munshi, S. K., Vijaykumar, N. L. O. T. C., & Lo, T. C. N. (2003). Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgraduate Medical Journal*, 79(936), 561-565.
<https://doi.org/10.1136/pmj.79.936.561>
- Thomas, R. E., Andrews, L. A., Burman, J. L., Lin, W. Y., & Pallanck, L. J. (2014). PINK1-Parkin pathway activity is regulated by degradation of PINK1 in the mitochondrial matrix. *PLOS Genetics*, 10(5), e1004279.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004279>
- Tieu, K., Ischiropoulos, H., & Przedborski, S. (2003). Nitric oxide and reactive oxygen species in Parkinson's disease. *IUBMB Life*, 55(6), 329-335.
<https://doi.org/10.1080/1521654032000114320>
- Todorova, A., Jenner, P., & Chaudhuri, K. R. (2014). Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Practical Neurology*, 14(5), 310-322.
<https://doi.org/10.1136/practneurol-2013-000741>
- Tolosa, E., Vila, M., Klein, C., & Rascol, O. (2020). LRRK2 in Parkinson disease: challenges of clinical trials. *Nature Reviews Neurology*, 16(2), 97-107.
<https://doi.org/10.1038/s41582-019-0301-2>
- Trinh, J., & Farrer, M. (2013). Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 9(8), 445-454. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.132>

- Tsika, E., Glauser, L., Moser, R., Fiser, A., Daniel, G., Sheerin, U. M., ... & Moore, D. J. (2014). Parkinson's disease-linked mutations in VPS35 induce dopaminergic neurodegeneration. *Human Molecular Genetics*, 23(17), 4621-4638. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu178>
- Tysnes, O. B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 124(8), 901–905. <https://doi.org/10.1007/S00702-017-1686-Y/METRICS>
- Uauy, R., Hoffman, D. R., Peirano, P., Birch, D. G., & Birch, E. E. (2001). Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids*, 36(9), 885–895. <https://doi.org/10.1007/s11745-001-0812-2>
- Valero-Vello, M., Peris-Martínez, C., García-Medina, J. J., Sanz-González, S. M., Ramírez, A. I., Fernández-Albarral, J. A., Galarreta-Mira, D., Zanón-Moreno, V., Casaroli-Marano, R. P., & Pinazo-Duran, M. D. (2021). Searching for the antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective potential of natural food and nutritional supplements for ocular health in the Mediterranean population. *Foods*, 10(6), 1231. <https://doi.org/10.3390/foods10061231>
- Valente, E. M., Abou-Sleiman, P. M., Caputo, V., Muqit, M. M., Harvey, K., Gispert, S., ... & Wood, N. W. (2004). Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*, 304(5674), 1158-1160. <https://doi.org/10.1126/science.1096284>
- Vaidya, N., & Mandalika, S. (2015). Nutrition, Neuroinflammation and Cognition. *Journal of Nutritional Therapeutics*, 4(3), 93-103. <https://doi.org/10.6000/19295634.2015.04.03.4>

- Vasanthi, H. R., Parameswari, R. P., Das, D. K., & Roy, S. (2012). Omega-3 fatty acids modulate mitochondrial stress in cardiomyocytes. *Nutrition Research*, 32(8), 570–579. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.07.002>
- Vieregge, P., Maravic, C. V., & Friedrich, H. J. (1992). Life-style and dietary factors early and late in Parkinson's disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 19(2), 170-173. <https://doi.org/10.1017/S0317167100042219>
- Vila, M., & Przedborski, S. (2004). Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nature medicine*, 10(Suppl 7), S58-S62. <https://doi.org/10.1038/nm1068>
- Wainwright, P. E. (2002). Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *Proceedings of the Nutrition Society*, 61(1), 61–69. <https://doi.org/10.1079/PNS2001130>
- Walton-Hadlock, J. L. (2005). Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 352(13), 1386-author. <https://doi.org/10.1056/nejm200503313521324>
- Wang, Q., Liu, Y., & Zhou, J. (2015). Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Translational Neurodegeneration*, 4, 1-9. <https://doi.org/10.1186/s40035-015-0042-0>
- Wang, R., Pang, S. C., Li, J. Y., Li, C. L., Liu, J. M., Wang, Y. M., ... & Li, Y. B. (2023). A review of the current research on in vivo and in vitro detection for alpha-synuclein: A biomarker of Parkinson's disease. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 415(9), 1589-1605. <https://doi.org/10.1007/s00216-023-04520-1>

- Waruda, D., Joshi, K., & Harsulkar, A. (2006). Polyunsaturated fatty acids: Biotechnology. *Critical Reviews in Biotechnology*, 26, 83–93.
<https://doi.org/10.1080/07388550600628361>
- Weerasinghe-Mudiyanselage, P. D., Kang, S., Kim, J. S., & Moon, C. (2023). Therapeutic approaches to non-motor symptoms of Parkinson's disease: a current update on preclinical evidence. *Current Neuropharmacology*, 21(3), 560–577.
<https://doi.org/10.2174/1570159X20666221005090126>
- Weintraub, D., Comella, C. L., & Horn, S. (2008). Parkinson's disease part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis and assessment. *American Journal of Managed Care*, 14(1), 40–48.
- Weintraub, D., & Stern, M. B. (2005). Psychiatric complications in Parkinson disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(10), 844–851.
<https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000184895.13770.1c>
- Weylandt, K. H., Chiu, C. Y., Gomolka, B., Waechter, S. F., & Wiedenmann, B. (2012). Omega-3 fatty acids and their lipid mediators: towards an understanding of resolvin and protectin formation. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 97(3–4), 73–82.
<https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2012.01.005>
- Whitton, P. S. (2007). Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *British Journal of Pharmacology*, 150(8), 963–976.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707167>
- Wilson, M. A. (2011). The role of cysteine oxidation in DJ-1 function and dysfunction. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15(1), 111–122.
<https://doi.org/10.1089/ars.2010.3481>

- Witt, K., Kalbe, E., Erasmi, R., & Ebersbach, G. (2017). Nonpharmacological treatment procedures for Parkinson's disease. *Der Nervenarzt*, 88, 383-390.
<https://doi.org/10.1007/s00115-017-0298-y>
- Wolters, E. C., Tissingh, G., Bergmans, P. L., & Kuiper, M. A. (1995). Dopamine agonists in Parkinson's disease. *Neurology*, 45(3 Suppl 3), S28-S34
https://doi.org/10.1212/WNL.49.1_Suppl_1.S34
- Wood, M., Dubois, V., Scheller, D., & Gillard, M. (2015). Rotigotine is a potent agonist at dopamine D1 receptors as well as at dopamine D2 and D3 receptors. *British Journal of Pharmacology*, 172(4), 1124–1135.
<https://doi.org/10.1111/bph.13012>
- Wu, W. J., Lu, C. W., Wang, S. E., Lin, C. L., Su, L. Y., & Wu, C. H. (2021). MPTP toxicity causes vocal, auditory, orientation and movement defects in the echolocation bat. *Neuroreport*, 32(2), 125-134.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001574>
- Wurtman, R. J. (2008). Synapse formation and cognitive brain development: Effect of docosahexaenoic acid and other dietary constituents. *Metabolism*, 57(Suppl 2), S6–S10.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.06.004>
- Xicoy, H., Wieringa, B., & Martens, G. J. (2017). The SH-SY5Y cell line in Parkinson's disease research: a systematic review. *Molecular Neurodegeneration*, 12, 1-11.
<https://doi.org/10.1186/s13024-017-0149-0>
- Xiong, Y., Dawson, T. M., & Dawson, V. L. (2017). Models of LRRK2-associated Parkinson's disease. *Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2)*, 163-191.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-49969-7_9

- Xu, Z., Yang, D., Huang, X., & Huang, H. (2021). Astragaloside IV protects 6-hydroxydopamine-induced SH-SY5Y cell model of Parkinson's disease via activating the JAK2/STAT3 pathway. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 631501. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.631501>
- Yalman, A., & Şen, E. İ. (2011). Parkinson hastalığı ve rehabilitasyonu. *Türk Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 57, 38–44.
- Yang, L., Yang, Q., Zhang, K., Li, Y. J., Wu, Y. M., Liu, S. B., ... & Zhao, M. G. (2014). Neuroprotective effects of daphnetin against NMDA receptor-mediated excitotoxicity. *Molecules*, 19(9), 14542-14555. <https://doi.org/10.3390/molecules190914542>
- Yang, W., Hamilton, J. L., Kopil, C., Beck, J. C., Tanner, C. M., Albin, R. L., Ray Dorsey, E., Dahodwala, N., Cintina, I., Hogan, P., & Thompson, T. (2020). Current and projected future economic burden of Parkinson's disease in the U.S. *NPJ Parkinson's Disease*, 6(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41531-020-00145-1>
- Yehuda, S., Rabinovitz, S., & Mostofsky, D. I. (2005). Essential fatty acids and the brain: from infancy to aging. *Neurobiology of Aging*, 26(1), 98-102. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.013>
- Yığıt, G., & Arıcıoğlu, F. (2015). Günümüz ve Gelecekte Parkinson Hastalığı için Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 5(4), 265-273. <https://doi.org/10.5455/musbed.20150827011840>.
- Yoo, G. Y., Kim, E., Kang, H., Kim, J., & Yeo, W. S. (2020). Mass spectrometric investigation of concentration-dependent effect of curcumin and oxidative stress

- on intracellular glutathione levels. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 412(12), 2873–2880.
<https://doi.org/10.1007/s00216-020-02988-1>
- Yoon, H. H., Ye, S., Lim, S., Jo, A., Lee, H., Hong, F., ... & Jeon, S. R. (2022). CRISPR-Cas9 gene editing protects from the A53T-SNCA overexpression-induced pathology of Parkinson's disease in vivo. *The CRISPR Journal*, 5(1), 95-108.
<https://doi.org/10.1089/crispr.2021.0025>
- Youdim, K. A., Martin, A., & Joseph, J. A. (2000). Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 18(4-5), 383-399.
[https://doi.org/10.1016/S0736-5748\(00\)00013-7](https://doi.org/10.1016/S0736-5748(00)00013-7)
- Yuan, L., Song, Z., Deng, X., Zheng, W., Yang, Z., Yang, Y., & Deng, H. (2016). Genetic analysis of FGF20 variants in Chinese Han patients with essential tremor. *Neuroscience Letters*, 620, 159-162.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.03.055>
- Yuan, X., Tian, Y., Liu, C., & Zhang, Z. (2022). Environmental factors in Parkinson's disease: New insights into the molecular mechanisms. *Toxicology Letters*, 356, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.12.003>
- Zatsick, N. M., & Mayket, P. (2007). Fish oil: getting to the heart of it. *The Journal for Nurse Practitioners*, 3(2), 104-109. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2006.09.003>
- Zhang, Z. X., Dong, Z. H., & Román, G. C. (2006). Early descriptions of Parkinson disease in ancient China. *Archives of neurology*, 63(5), 782-784.
<https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.782>
- Zhang, H., Liu, X., Liu, Y., Liu, J., Gong, X., Li, G., & Tang, M. (2022). Crosstalk between regulatory non-coding RNAs and oxidative stress in Parkinson's

disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 975248.

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.975248>

Zhang, Q., Chen, X., Chen, F., Wen, S., & Zhou, C. (2023). Dopamine agonists versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease for the potential risks of motor complications: A network meta-analysis. *European Journal of Pharmacology*, 954, 175884.

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175884>

Zilidou, V., Petsani, D., Billis, A., & Bamidis, P. (2023). Creative art therapy as an efficient way to improve the well-being of people living with dementia. *Studies in Health Technology and Informatics*, 305, 553–557.

<https://doi.org/10.3233/SHTI230556>

Zimmer, L., Delpal, S., Guilloteau, D., Aioun, J., Durand, G., & Chalon, S. H. I. R. L. E. Y. (2000). Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency alters dopamine vesicle density in the rat frontal cortex. *Neuroscience Letters*, 284(1-2), 25-28.

[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)00950-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)00950-2)

EKLER

Ek-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu

 SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences		
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹		
Öğrencinin Adı ve Soyadı		
Öğrencinin Numarası		
Ana Bilim Dalı		
Öğrencinin Kayıtı Olduğu Program Türü		
Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımı'na (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.		
Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	%2	% 15
II. Genel Bilgiler	%18	% 35
III. Materyal ve Metod	%16	% 35
IV. Bulgular	%11	% 15
V. Tartışma	%4	% 20
<i>Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5 'den büyük olmaması gerekir.</i>		
Tez Yazarı (Öğrenci)		Tez Danışmanı
_____		_____
İmza:		İmza:
_____		_____

Ek-2. Etik Kurul Onay Formu



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Çoklu Doymamış Yağ Asitlerinin Parkinson Hastalığında İn Vitro İncelenmesi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 6 Karar No: 2	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuruda dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin BAP tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	