



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Farmakoloji

Yüksek Lisans Tezi

**SIÇANLARDA DENEYSEL PARKİNSON HASTALIK MODELİNDE TNF-ALFA
İNHİBİTÖRLERİNİN ROLÜ**

Rümeysa KÖKER
ORCID: 0009-0002-7898-8832

Danışman
Prof. Dr. Salim Yalçın İNAN
ORCID: 0000-0002-4505-0760

Bu tez çalışması BAP tarafından 221318005 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Konya – 2023

ÖN SÖZ (TEŞEKKÜR)

Yola ilk çıktığım andan beri her fikrimi benimle değerli kılan ve tüm deneylerim aşamasında öncesinde ve sonrasında bu akademik yolda bana daima ışıyla yol gösteren Prof. Dr. Salim Yalçın İnan'a; başta Prof. Dr. Ayşe Saide Şahin hocam olmak üzere tüm yüksek lisans sürecimde yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini benden asla esirgemeyen Prof. Dr. Kısmet Esra Nurulloğlu Atalık hocama; Doç. Dr. İpek Duman hocama ve Doç.Dr. Ebru Güçlü hocama çok teşekkür ederim...

Deneylerim süresince büyük bir anlayış ve destek veren KONÜDAM ailesine, canım çalışma arkadaşlarıma teşekkürler...

Canım ablam Tuğba Köker Tetik ve tüm çalışanlarıma ben yokken asla yokluğumu hissettirmeyen Gökay Yenyayla, Hüseyin Durna, Mustafa Can Ünal'a teşekkürler...

Başta annem olmak üzere her zaman sabırla benimle erkenden uyanan babama ve kardeşlerime ve en zor zamanımda çalışmamın sonunda hayatıma yol arkadaşı olarak giren Serdar Korkusuz'a ithafen...

Rümeysa KÖKER

Ekim 2023

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ (TEŞEKKÜR)	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TEZ ONAY SAYFASI	vi
TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU	vii
BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Parkinson Hastalığı ve Parkinsonizm	3
2.1.1. Parkinsonizm	3
2.1.2. Parkinson Hastalığı	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Parkinson hastalığının patofizyolojisi	5
2.1.5. Parkinson hastalığının nöropatolojisi	6
2.1.6. Parkinson hastalığının klinik özellikleri	8
2.2. Parkinson Hastalığının Tedavisi	16
2.2.1. Parkinson hastalığının cerrahi tedavisi	17
2.2.2. Parkinson hastalığının farmakolojik tedavisi	17
2.3. Tümör Nekroz Faktör (TNF)	19
2.3.1. Biyolojik ve patolojik fonksiyonlar	20
2.3.2. Nörodejeneratif hastalıklarda TNF'nin rolü.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Deney Hayvanları	25
3.1.1. Deney grupları	25
3.1.2. Stereotaksik cerrahi ile 6-hidroksidopamin (6-OHDA) infüzyonu.....	26
3.1.3. Parkinson hastalık belirtileri – davranış testleri	27
3.1.4. Moleküler çalışmalar.....	28
3.1.5. İstatistiksel analiz	28

4. BULGULAR	29
4.1. Davranış Testleri Bulguları	29
4.1.1. Silindir testi.....	29
4.1.2. Bant testi	29
4.1.3. Apomorfin testi.....	29
4.1.4. Tutunma kapasitesi testi.....	31
4.1.5. Rotarod testi.....	32
4.2. Moleküler Bulgular.....	33
4.2.1. TH moleküler bulgular.....	33
4.2.2. TNF-alfa moleküler bulgular.....	34
4.2.3. IL 2 moleküler bulgular.....	35
4.2.4. IL 6 moleküler bulgular.....	36
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR.....	49
8. EKLER	53

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **RÜMEYSA KÖKER**'in “**Sıçanlarda Deneysel Parkinson Hastalık Modelinde TNF Alfa İnhibitörlerinin Rolü**” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 18.09.2023

Tez Danışmanı Prof. Dr. Salim Yalçın İNAN
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi Doç. Dr. Ebru GÜÇLÜ
Yozgat Bozok Üniversitesi
Kenevir Araştırma Enstitüsü

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 20/09/2023 tarih ve 25/13 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasibe VURAL
Enstitü Müdürü

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

“Sıçanlarda Deneysel Parkinson Hastalık Modelinde TNF Alfa İnhibitörlerinin Rolü” başlıklı tez çalışmamın toplam 41 sayfalık kısmına ilişkin, 18.09.2023 tarihinde tez danışmanım tarafından **Turnitin** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre tezimin benzerlik oranı **%16** olarak belirlenmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Tez kabul sayfası hariç
2. Tez çalışması orijinallik raporu sayfası hariç
3. Bilimsel etik beyannamesi sayfası hariç
4. Önsöz hariç
5. İçindekiler hariç
6. Simgeler ve kısaltmalar hariç
7. Materyal ve metot hariç
8. Kaynaklar hariç
9. Alıntılar dahil
10. 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tez Çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve tez çalışmamın, bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranının (%30) altında olduğunu ve intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

18.09.2023

Rümeysa KÖKER

Prof. Dr. Salim Yalçın İNAN

BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez hazırlama kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını ve bu kaynakların kaynaklar listesine eklendiğini beyan ederim.

18.09.2023

Rümeysa KÖKER

SİMGELER VE KISALTMALAR

KISALTMALAR

PH: Parkinson hastalığı

6-OHDA: 6 hidroksidopamin

TH: Tirozin hidroksilaz

TNF-Alfa: Tümör nekroz faktör alfa

SN: Substantia nigra

IL-6: İnterlökin 6

IL-2: İnterlökin 2

TH: Tirozin hidroksilaz

nNOS: Nöronal nitrik oksit sentaz

SN: Substansiya nigra

L-dopa: Levadopa

DA: Dopamin

DAT: Dopamin taşıyıcıları

MSS: Merkezi sinir sistemi

SNr: Substantia nigra pars retikülata

SNC: Substantia nigra pars kompakta

GABA: Gama amino butirik asit

ESS: Enterik sinir sistemi

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

ROS: Reaktif oksijen türleri

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Parkinson hastalığının klinik bulguları	9
Tablo 2.2. Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar	19
Tablo 2.3. Anti TNF-alfa ajanları	23
Tablo 4.1. Ratlarda parkinson hastalığı modeli oluşturulduktan sonra yapılan apomorfin testi sonucu kontralateral rotasyon sayıları ve 4 haftalık ilaç uygulaması sonrası yapılan apomorfin testi sonundaki kontralateral rotasyon sayıları.	30
Tablo 4.2. İntakt gruba, sadece 6-OHDA ve serum fizyolojik uygulanmış gruba ve TNF-alfa inhibitörleri verilmiş gruplara yapılan kavrama kapasitesi testi.	31
Tablo 4.3. Rotarod testi sonucunda ortalama rotasyon sayıları.	32
Tablo 4.4. Elisa testi sonucu dokudaki TH miktarı.	34
Tablo 4.5. Elisa testi sonucu beyin dokusundaki TNF-alfa miktarı.	35
Tablo 4.6. Elisa testi sonucu beyin dokusundaki IL-6 miktarı.....	36
Tablo 4.7. Elisa testi sonucu beyin dokusundaki IL-2 miktarı.....	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Post sinaptik bölgedeki dopamin miktarları	4
Şekil 2.2. Parkinson hastalığında oksidatif stres mekanizması (Aslan ve ark., 2019).....	7
Şekil 4.1. Apomorfın testi sonuçları	30
Şekil 4.2. Tutunma kapasitesi testi sonuçları	32
Şekil 4.3. Rotarod testi sonuçları	33
Şekil 4.4. Elisa testi sonucu beyin dokusundaki TH miktarı.....	34
Şekil 4.5. Elisa testi sonucu beyin dokusundaki TNF-alfa miktarı.....	35
Şekil 4.6. Elisa testi sonucu beyin dokusundaki IL-6 miktarı.....	36
Şekil 4.7. Elisa testi sonucu beyin dokusundaki IL-2 miktarı.....	37

ÖZET

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Farmakoloji
Yüksek Lisans Tezi

SIÇANLARDA DENEYSEL PARKİNSON HASTALIK MODELİNDE TNF ALFA İNİHİTÖRLERİNİN ROLÜ

Rümeysa KÖKER

Konya-2023

Parkinson Hastalığı, ilk olarak 1817 yılında İngiliz doktor James Parkinson tarafından "An Essay on the Shaking Palsy" adlı makalede tanımlanmıştır. Parkinson hastalığı, bradikinezi, rijidite, tremor ve postural instabilite ile karakterize edilir ve Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Hastalığın oluşum süreci çeşitli mekanizmalara bağlıdır. Bunlardan en önemlisi nöroinflamasyondur ve hastalığın tüm sürecinde önemli bir rol oynar. Tümör nekroz faktörü (TNF), çeşitli reseptörlere bağlanarak hücre içi sinyalleme tetikleyen ve çeşitli biyolojik etkiler uygulayan güçlü bir proinflamatuvar sitokin olarak bilinir.

Günümüzde Parkinson hastalığı ile tümör nekroz faktörleri arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışma sayısının kısıtlı olması nedeniyle TNF-alfa ile Parkinson hastalığı arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışmada, 6-OHDA ile oluşturulan Parkinson hastalığı modelinde lokal olarak TNF-alfa inhibitörleri uygulanmıştır.

Parkinson hastalığının cerrahi tedavisi mevcuttur. Bunun yanı sıra, farmakolojik tedavi sadece semptomların tedavisine yöneliktir. Bu çalışma ile nöroinflamasyonun TNF-alfa inhibitörleri ile durdurulabilmesi ve hastalığa karşı nöroprotektif bir tedavi yöntemi bulunmuştur ve ön çalışma niteliği taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Parkinson, Parkinson hastalığı, TNF-alfa, 6-OHDA.

ABSTRACT

Necmettin Erbakan University, Graduate School of Health Sciences
Department of Medical Pharmacology
Medical Pharmacology
Master Thesis

THE ROLE OF TNF-ALPHA INHIBITORS ON PARKINSON'S DISEASE MODEL IN RATS

Rümeysa KÖKER

KONYA-2023

Parkinson's Disease was first described in 1817 by the British physician James Parkinson in an article called "An Essay on the Shaking Palsy". Parkinson's disease is characterized by bradykinesia, rigidity, tremor and postural instability and is one of the most common neurodegenerative diseases after Alzheimer's disease. The formation process of the disease is attributed to various mechanisms. The most important of these is neuroinflammation and has an important place in the whole process of the disease.

Tumor necrosis factor (TNF) is a potent proinflammatory cytokine that exerts a variety of biological effects by binding to various receptors, triggering intracellular signaling.

Currently, the relationship between Parkinson's disease and tumor necrosis factors has not been fully elucidated. Due to the limited number of studies, the relationship between TNF-alpha and Parkinson's disease is not fully known. In this study, TNF-alpha inhibitors were applied locally in the Parkinson's disease model that we created with 6-OHDA.

There is a surgical treatment for Parkinson's disease. In addition, pharmacological treatment is only symptomatic treatment. With this study, it was found that neuroinflammation can be stopped with TNF-alpha inhibitors and a neuroprotective treatment method against the disease has been found and it is a preliminary study

Keywords: Parkinson, Parkinson's disease, TNF-alpha, 6-OHDA.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson Hastalığı, ilk olarak 1817 yılında İngiliz doktor James Parkinson tarafından "An Essay on the Shaking Palsy" adlı makalede tanımlanmıştır. Parkinson hastalığı, bradikinezi, rijidite, tremor ve postural instabilite ile karakterizedir ve Alzheimer hastalığından sonra en yaygın nörodejeneratif hastalıktır. Klinik ve bilimsel çalışmalar daha çok, motor bozukluklara yönlendirilmiş olsa da, Parkinson hastalığında gözlenen diğer motor dışı bulgular, nöropsikiyatrik problemler ve bilişsel bozukluklar da en az motor semptomlar kadar hastanın yaşamını etkilemektedir. Bilişsel disfonksiyon, depresyon, ağrı, yorgunluk, anksiyete, apati, psikoz ve uyku bozukluklarını kapsayan bu non-motor semptomlar, Parkinson hastalığının tüm evrelerinde morbiditenin önemli bir nedenini oluşturmaktadırlar.

Periferdeki inflamasyonun, Parkinson hastalığının patogeneze katkıda bulunduğu varsayılmaktadır. Tümör nekroz faktörü (TNF), çeşitli reseptörlere bağlanarak hücre içi sinyalleme tetikleyerek çeşitli biyolojik etkiler uygulayan güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. İnflamatuvar barsak hastalığı (IBD) dahil olmak üzere sistemik inflamatuvar bozuklukların tedavisi için çeşitli TNF inhibitörü tipleri ruhsatlandırılmıştır. Tümör nekrozis faktör, makrofaj kaynaklı TNF- α ve lenfosit kaynaklı TNF- β olmak üzere temelde iki çeşitten oluşan bir sitokindir. Toplamda (TNF alfa ve beta dahil olmak üzere) 19 ligand ve 29 reseptörden oluşan TNF ailesi, birçok fizyolojik işlevde görev alır. Tümör nekroz faktör (TNF), retiküloendotelial sistemde birçok hücre tarafından endotoksin, inflamatuvar mediatörler veya sitokinlerin uyarımı sonucu salgılanan bir polipeptittir. Geniş biyolojik etkilere sahiptir ve hücre yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak G protein sistemi aracılığıyla ikincil mesajcıları uyararak çeşitli hedef hücrelerde fosforilasyon reaksiyonlarını hızlandırır.

Çalışmada, TNF-alfa inhibitörlerinin deneysel Parkinson hastalık modelindeki etkileri araştırılmıştır. Bu araştırma alanında bir ilk olduğu için yapılan tüm süre boyunca yeni tedavi fikirleri vermesi amaçlanmıştır. Farklı dozlarda verilecek ilaçların doz-etki ilişkisi ile Parkinson hastalığı arasındaki etkileşim incelenmiş ve çıkarımlar alanındaki ilklerden olmuştur. TNF - alfa inhibitörlerinin Parkinson hastalık modeli üzerindeki davranış çalışmaları ile motor bulguları ortaya konmuştur. Ayrıca yapılacak olan moleküler testlerle de moleküler düzeydeki etkileri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığı ve Parkinsonizm

2.1.1. Parkinsonizm

Parkinsonizm; bradikinezi, duruş bozukluğu, rijidite ve titreme gibi birçok motor bulgunun yanı sıra nonmotor bulguların da yer aldığı bir klinik tablodur. Nörodejenerasyonla gelişebileceği gibi birçok ilacın kullanımı sonrasında da ortaya çıkabilir. Bu ilaçların başında fenotiyazinler, piperazinler, haloperidol ve nadiren de olsa antidepresanlar gelir. Progresif supranükleer palsi, Wilson hastalığı, multipl sistem atrofisi, Creutzfeldt–Jakob hastalığı, Huntington hastalığı, huzursuz bacak sendromu, kortikobazal ganglionik dejenerasyon, nöroakantozis, Gilles de la Tourette sendromu, esansiyel tremor, distoni, nöroakantozis, Lewy cisimcikli demans, serebellar hastalıklar parkinsonizm tanımına giren bazı hastalıklardır (DeMaagd ve Philip, 2015; Akbayır ve ark., 2018). Parkinsonizm gelişme mekanizmasına veya sebeplerine göre sınıflandırılmaktadır. Parkinsonizm sebeplerine göre dört gruba ayrılır: idiopatik parkinsonizm, semptomatik parkinsonizm, atipik (Parkinson plus) parkinsonizm ve heredodejeneratif parkinsonizm (Bower ve ark., 1999). İdiopatik parkinsonizm, Parkinson hastalığı olgularının %75'ini kapsar.

Parkinsonizmde istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi, postüral refleks kaybı, omurga kemiklerinde eğrilik ve motor blokların ortaya çıkardığı semptomlar görülür. Tanı koymak için bu klinik bulgulardan istirahat tremoru ve bradikinezi birlikte görülmeli veya daha fazla bulgu klinik bir olgu oluşturmmalıdır. Parkinsonizm gibi hastalıklarda klinik bulguların yanı sıra birçok davranışsal ve psikolojik bulgular da ortaya çıkabilir (Fahn, 2007).

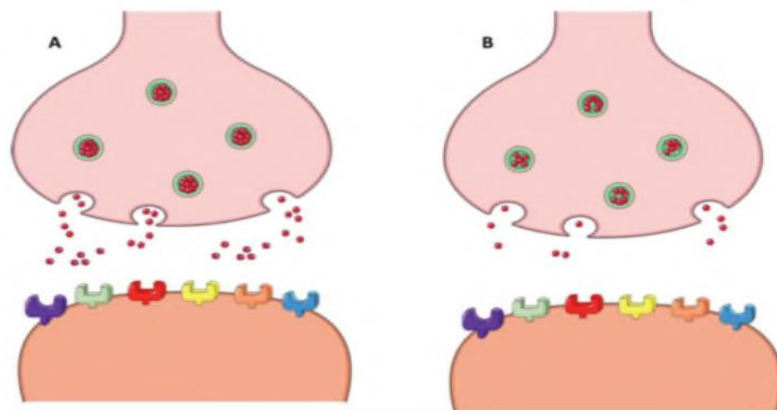
2.1.2. Parkinson Hastalığı

"Yaklaşık iki yüzyıl kadar önce James Parkinson tarafından 'the shaking palsy' ismiyle ilk kez tanımlanan ve günümüze kadar gelen Parkinson hastalığının tedavisi ile ilgili araştırmalar hala güncelliğini korumaktadır. Parkinson hastalığının prevalansı gelişmiş ülkelerde %0.03 olarak düşünülmekte; nadiren kırk yaş altında görülürken, 60 ve üstü yaş aralığında %1, 80 yaş ve üzeri hastalarda ise prevalans %4'e yükselmektedir. Parkinson hastalığı erkeklerde daha sık görülür (E/K oranı: 1.4/1.0). Parkinson hastalığının (PH) bir hareket bozukluğu olarak tanımlanmasının yanı sıra bilişsel bozukluklar, otonom sistem işlev bozuklukları, uyku bozuklukları, depresyon ve hiposmi gibi birçok non-motor bulgunun bir parçası olduğu ve bu hastalıkların görülmesinde önemli bir rol oynadığı ortaya çıkarılmıştır. Hastalığın sinir sistemi boyunca ilerlemesinin nöropatolojisinin yanı sıra ortaya çıkan

semptomlarının altında yatan moleküler ve nörofizyolojik mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik çalışmalar vardır (Werner ve ark., 2017). Parkinson hastalığı tedavisinde dopamin replasman tedavisinin keşfedilmesi büyük bir çıkış açmıştır. Hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve engellemek için mevcut ve ilerleyen dönemlerdeki çalışmalar birlikte değerlendirilmelidir.

2.1.3. Epidemiyoloji

Parkinson hastalığının prevalansı her 100.000 kişide 160 vaka, insidansı ise her 100.000 kişide 20 vaka olarak bilinmektedir. Parkinson hastalığının tanısının konması yaşla birlikte doğru orantılıdır. Parkinson hastalığı karakteristik nöropatolojik bulgulara ve motor bozukluklara eşlik eden, bazen mental bozulmayı da içeren bir klinik tabloya sahiptir. Parkinson hastalığı yaşlanmayla doğru orantılı olarak ortaya çıkan ve en çok görülen ikinci progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Parkinson hastalığı 20 ile 80 yaş arasında görülebileceği de, ortalama 55 yaş civarında başlar ve erkeklerde görülme sıklığı daha yüksektir. Genel olarak 60 ila 65 yaşları arasındaki hastalarda hastalığın başlangıç semptomları ortaya çıkmaktadır (Douglas, 2013). Parkinson hastalığında klinik belirtiler iki şekilde karakterize edilir: motor ve motor olmayan semptomlar. Motor semptomlar klinik olarak tremor, rijidite, bradikinezi ve postüral refleks bozukluklardır (Şirinocak ve ark.,2009). Parkinson hastalığının genel seviyesini belirlemek açısından motor olmayan semptomlar önemlidir. Bahsedilen bu bulgular, nöronlar arasındaki dopaminerjik etkileşimin sinaptik boşlukta azalmasıyla yani dopamin eksikliği oluşmasıyla ortaya çıkmaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 1: Nigrostriatal yolaktaki sinaptik aralıklarda normalde olması gereken dopamin miktarı (A) Parkinson hastalığında ileri derecede azalınca (B) dopaminerjik post-sinaptik reseptörlere bağlanan dopamin miktarı azalmaktadır.

Şekil 2.1. Post sinaptik bölgedeki dopamin miktarları

Motor olmayan belirtiler arasında en yaygın olanlar; ruhsal değişiklikler, kognitif değişiklikler, uyku-uyanma bozuklukları, koku alma duyusunun bozulması ve otonomik

fonksiyon bozuklukları, gastrointestinal sistemde meydana gelen semptomlar, görsel halüsinasyonlar ve diğer nöropsikiyatrik tablolar olarak sıralanmaktadır (Özcan ve ark., 2012). Parkinson hastalığında nörodejenerasyon; substantia nigra'da meydana gelen dejenerasyon sonucunda Lewy cisimciklerinin görülmesi ve dopaminerjik nöronların yıkımı ile gerçekleşmektedir (Connolly ve Lang, 2014).

2.1.4. Parkinson hastalığının patofizyolojisi

Parkinson hastalığının neden olduğu patofizyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın patolojisi incelendiğinde, çevresel nörotoksinlerin neden olabileceği düşünülen bulgular ortaya çıkmaktadır. Hastanın yaş, cinsiyet, genetik faktörler, çevresel etkenler ve sosyal yaşam gibi risk faktörleri bulunmaktadır (Varma ve ark., 2015).

Parkinson hastalığının motor belirtileri arasında istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite en sık görülenleridir (Jankovic ve ark., 2008). Parkinson hastalığı yavaş ilerleyen bir tabloya sahiptir ve belirtilerin tamamının ortaya çıkması uzun ve zorlu bir süreç gerektirir (Braak ve ark., 2003). Parkinson hastalığının teşhisi konulmadan yıllar önce birçok motor ve motor olmayan belirtiler görülebilir. Temel motor belirtiler, nigrostriatal sistemdeki dopaminerjik nöronların %50'si ve terminallerin %80'i apoptozis yaşadıktan sonra ortaya çıkmaya başlar (Kalia ve Lang, 2015).

Parkinson hastalarında klinik belirtilerin tamamı (motor veya motor olmayan), hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu belirtiler, fiziksel olarak yaşamsal aktiviteleri yerine getirmekte engel olmanın yanı sıra motor olmayan belirtiler arasında uyku bozuklukları, duygusal yakınmalar, bilişsel bozulma ve depresyonu da içerir (Varma ve ark., 2015).

Parkinson hastalığında motor olmayan belirtilerin ortaya çıkmasında birçok nörotransmitter değişikliği etkili olur. Dopaminin yanı sıra serotonin, noradrenalin, asetilkolin gibi nörotransmitterler de etkilenebilir. Ayrıca substantia nigra pars kompakta (SNpc) ve bazal çekirdekler dışında, hipokampus, ventral tegmental bölge, korteks gibi santral sinir sistemi bölgelerinde de değişiklikler gözlenir (Surmeier ve ark., 2013). Parkinson hastalığında başlangıç ve orta dönemlerde nöron kaybı özellikle substantia nigra bölgesinde ve beyin sapında meydana gelir. Hastalığın ileri dönemlerinde Lewy patolojisinin lateral hipokampus, talamusun intralaminar çekirdeği, serebral korteks ve amigdalaya doğru yayıldığı gözlenir (Jellinger, 2004).

2.1.5. Parkinson hastalığının nöropatolojisi

Parkinson hastalığının nöropatolojisi beyinde frontal lobun atrofiyle ilişkilidir. Substantia nigra ve locus ceruleus bölgelerindeki pigmentasyon kaybıyla karakterizedir. Nigrostriatal yolda meydana gelen nöronal hasar, hastalığın beyindeki temel mekanizmasıyla ilişkilendirilir. Korpus striatumdaki sinaptik uçlar, beyindeki dopaminin dörtte üçünü içermektedir. Bu yolak üzerindeki nöron kaybı ve yeterli miktarda dopamin üretilmemesi hastalığın temel nedeni olarak kabul edilmektedir (Fearnley, 1997; Hurtig, 2000; Jellinger, 2002). Substantia nigra'daki klasik Lewy cisimcikleri hyalin bir görünüme sahiptir, amigdala ve korteks gibi bölgelerde ise hücrel savunmanın daha az olduğu Lewy cisimcikleri soluk renkte ve sınırları daha az belirgindir (Dickson, 2012; Gibb, 1988; Kuzuhara, 1988).

Parkinson hastalığının patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılamamış olsa da mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres hasarı, eksitotoksisite, nöroinflamasyon, ailesel/genetik faktörler ve prion hipotezi gibi birden fazla teori mevcuttur.

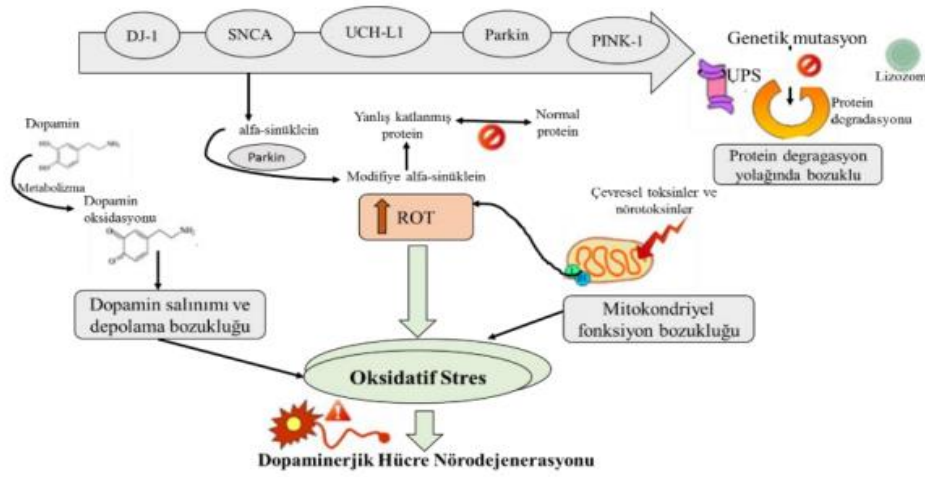
Mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres hasarı

Mitokondriyal disfonksiyon, esas olarak aşırı miktarda reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, adenosin trifosfat yıkımının artması, kaspaz salıverilmesi ve elektron transport kompleksinde bozulmalar ile karakterizedir. Mitokondriyal işlevlerin bozulmasına bağlı olarak hücre içinde serbest radikaller birikmektedir. Nöron içindeki nörotransmitter sentezi ve hücre içi-dışı salınımı, taşınması hücre içindeki metabolik enerji tüketimini artırmakta ve mitokondriyal oksijeni tüketmektedir. Artan bu enerji yükü, hücre içindeki oksidatif stresini artırarak, nörodejenerasyonun ilerlemesine yol açmaktadır (Surmeier ve ark., 2013). Parkinson hastalığının sürecinde, beyin ve spinal kortekste nöronlar ataksi ve demans kaybı ile karakterize edilen bir tabloyla birlikte ilerlemektedir. Mitokondriyal işlev bozuklukları, eksitotoksisite ve sonunda apoptozise yol açan nörodejeneratif bir duruma neden olabilmektedir. Parkinson hastalığında Lewy cisimcikleri olarak bilinen α -sinüklein proteinlerinin substantia nigra'da aşırı yoğun bir şekilde birikmesi söz konusudur. İyi bir nörotransmitter olan dopamin aynı zamanda iyi bir metal şelatörüdür ve elektron verme eğilimindedir. İn vivo koşullarda toksik serbest radikal üretebilmektedir. Hidrojen peroksit üretimine neden olan Fenton tepkimelerinde Fe^{3+} ve Cu^{2+} ile şelat oluşturma eğilimindedir (Aslan ve ark., 2019).

Parkinson hastalığı, SNCA tarafından kodlanan PARK7 geni tarafından üretilen protein 7 olarak bilinen, α -sinüklein yapımında görevli bir gen olan sinüklein α geni, UCH-L1 olarak

bilinen Ubiquitin karboksi-terminal hidrolaz L1 enzimi, PINK-1 olarak bilinen PTEN indükleyici putatif kinaz 1 ve UPS olarak bilinen Ubiquitin proteasom sistemi ile ilişkilendirilmektedir.

MPTP, 6-hidroksidopamin, rotenon ve parakuat gibi nörotoksinler ile oluşturulan Parkinson hastalığı hayvan modellerinde mitokondriyal yolların inhibisyonuna bağlı olarak dopaminerjik nöron sayısında azalma meydana gelmektedir. PH'nın sık rastlanan otozomal çekinik formlarında (Parkin, PINK-1 ve DJ-1 gen mutasyonları gibi) mitokondriyal fonksiyonlarda ve birçok enerji üretiminde harabiyet meydana gelmektedir (Henchcliffe ve Beal, 2008).



Şekil 2.2. Parkinson hastalığında oksidatif stres mekanizması (Aslan ve ark., 2019)

Eksitotoksisite

Glutamaterjik sistemin neden olduğu eksitotoksisite, Parkinson hastalığı patogeneziyle alakalı ortaya çıkan il teorilerindendir. Bazal gangliyonların ana bileşenlerinden kaudat nükleus, substantia nigra (SN), subtalamik nükleus ve striatum gibi beyin birçok bölgesinden mesaj almasına rağmen tek ileti gönderdiği yer bazal gangliyonlardır. Dopaminerjik sinaptik ağ boyunca SN'den, subtalamik nükleus ve talamustan ise glutamaterjik sinir iletim ağı sağlanır. Sinaptik iletim sırasında nöronlar glutamat aracılığıyla N-metil D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerini uyarılması sonucu hücre endotelindeki magnezyum bloğu kalkar, hücre dışında bulunan serbest kalsiyum ve sodyum hücre içine dolar. Hücre içine giren kalsiyumun mitokondride birikmesi sonucu mitokondriyal depolarizasyon eksitotoksisiteye neden olur. Hücre içi kalsiyum artışı nitrik oksit sentaz aktivasyonuna neden olur ve NO ile süperoksit üretimini artırır. Sonuçta peroksinitrit miktarı artar. Peroksinitrit proteinleri hücre içerisinde

lipitlerin ve DNA'nın oksidasyonuna ve hayati enzimlerin yıkılıp işlev kaybetmesine neden olmaktadır (Beal, 1998).

Parkinson hastalığı patogenezinde nöroinflamasyonun rolü önemlidir. Parkinson hastalarının substantia nigra ve striatum bölgelerinde mikrogial aktivasyonda artış görülür, reaktif astrositlerin, Tnf faktörlerinin ve interleukin 1 β , 2 ve 6 dahil olmak üzere pro-inflamatuvar faktörlerin görülmesi hastalığın nöroinflamatuvar süreçlerin etkili olduğunu göstermektedir. Alfa-sinüklein birikmesiyle ortaya çıkan Lewy cisimciklerinin dopaminerjik nöronlarda birikmesi, farklı dopaminerjik bölgelerde mikrogia ve astrosit aktivasyonuna neden olur (Kalia ve Lang, 2015).

Parkinson hastalığı ileri yaşlarda görülebilen bir hastalık türü olmasına rağmen bazen genetik faktörlere bağlı olarak genç yaşta da ortaya çıkabilmektedir. Yirmi beş adet risk faktörü ve ondan fazla gen "PARK" ve "non-PARK" gruplarında incelenmektedir. Bunlar arasında en sık görülenleri PARKN1, a-sinüklein, kinaz 2, PARK8 (LRRK2), PARK2 ve parkin RBR E3 ubiquitin protein ligaz genleridir. Alfa-sinüklein proteini Parkinson hastalarında ubiquitinasyonla, fosforillenerek ve/veya S-nitrozillenerek tetramerik şekline dönüşür. Alfa-sinüklein nokta mutasyon gen bozuklukları bazı ailesel parkinson hastalığı olgularında görülmüştür. Bu da gen üzerindeki mutasyonun hastalığın patogenezinde neden olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır fakat hala yeterli veri yoktur (Çınar ve ark., 2019).

Parkinson hastalığının patogenezinde bir diğer teori prion hipotezidir. Bu hipoteze göre patolojik agregatlar sinapslar arası aracılığıyla nöronlar arasında geçiş sağlar. Sağlıklı olan nöronlara geçen bu agregatlar nöronların yapısını bozar ve uzun süre sonunda hücre içinde Lewy cisimciklerinin birikmesine neden olurlar (Angot ve ark., 2010).

Parkinson hastalığı aynı anda birçok sistemi etkilediği için hastalığın oluşum sürecini tek bir hipotezle açıklamak mümkün değildir. Aynı zamanda hastalığın ilerleme süreci boyunca birçok hipotez devam etmekte ve oluşum yıllar alabilmektedir. Dolayısıyla var olan hipotezler hastalık patogenezinin açıklamak için tek başlarına yeterli gelmemektedirler.

2.1.6. Parkinson hastalığının klinik özellikleri

Parkinson hastalığına psikotik, afektif ve kognitif bozuklukların tamamı eşlik etmektedir. Bu nedenle sadece bir hareket hastalığı olarak değil aynı zamanda psikolojik bir rahatsızlık olarak da anılır. Motor semptomlardan çoğu depresyon, seboreik dermatit, olfaktör bozukluk, kabızlık, mesane işlev bozuklukları, hipersalivasyon, erektil disfonksiyon, terlemede

artma ve ortostatik hipotansiyon yıllar içinde ve hastalıktan çok önce başlayabilmektedir. Parkinson hastalığının istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulma olmak üzere dört ana bulgusu vardır.

Tablo 2.1. Parkinson hastalığının klinik bulguları (Gülşen, 2020)

MOTOR SEMPTOMLAR	NON-MOTOR SEMPTOMLAR
➤ Bradikinezi ➤ Tremor ➤ Rijidite ➤ Postüral instabilite ➤ Postüral deformiteler • Striatal el • Striatal ayak • Kamptokormi • Pisa sendromu • Skolyoz • Antekollis • Retrokollis ➤ Yürüme ➤ Donma ➤ Diğer motor bozukluklar	➤ Kognitif – Nöropsikiyatrik bozukluklar • Depresyon • Anksiyete • Apati • Demans • Bradifreni • Dürtü kontrol bozukluğu • Yorgunluk ➤ Otonomik bozukluklar • Respiratuar bozukluklar • Üriner disfonksiyon • Ortostatik hipotansiyon • Aşırı terleme • Seksüel disfonksiyon • Seboreik dermatit ➤ Uyku bozuklukları ➤ Duysal bozukluklar • Ağrı • Parestezi • Olfaktör disfonksiyon

Motor bulgular

İstirahat tremoru: Parkinson hastalığında görülen en yaygın ve spesifik bulgudur. Tremor; bir vücut parçasının kontrolsüz bir şekilde ritmik olarak hareket etmektedir. Vücuttaki kaslardan agonist ve antagonist olanların hareket etmesi sonucu ortaya çıkmaktadır (Smaga, 2003). Eğer kişi oturur pozisyonda ise üst ekstremitelerde oluşmaktadır ve o kasın uzvun istemli olarak yapılan hareketi kaybolmaktadır. Parkinson hastalarında ilk görülen motor semptomdur ve hastaların %60-80’inde görülmektedir. Ancak bazen hastaların %23’ünde tremor gözlenmemektedir (Rajput, 1995).

Tremorlar hastanın sosyal yaşamını olumsuz etkilemektedir. Günlük aktivitelerini (yüz yıkama, yürüme, yemek yeme) yerine getirmeyi güçleştireceği için hastanın toplum içerisinde telaşlanmasını ve daha fazla tremoru tetiklemesine neden olacaktır (Fahn, 2007).

Rijidite: Rijidite, agonist ve antagonist kasların aynı anda çalışması sonucu gelişen tonus artışı olarak ifade edilmektedir. Parkinson hastalarının yaklaşık olarak %89-99’unda en

sık görülen semptomlardandır. Rijiditenin derecesi hastadan hastaya değişkenlik göstermekte ve genellikle tremor gibi tek taraflı başlamakta ve karşı tarafa doğru yayılmaktadır (Çakmur, 2003).

Parkinson hastalığının birincil semptomlarından biridir ve hastaların %89'una varan oranda görülmektedir. Bazal gangliyonlardaki dopamin seviyelerindeki azalmanın, akinezi ve rijidite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, altta yatan patofizyolojik mekanizmalar, özellikle de her birinin klinik belirtilerin nihai tezahürüne katkısı konusunda farklı görüşler mevcuttur. Bazı çalışmalar ana anormallikleri aşırı monosinaptik esneme refleksi, uzun gecikmeli esneme refleksi ve bir tonik esneme refleksi ve kısılma reaksiyonu olarak tanımlamaktadır. Diğerler hipotezler ise subtalamik çekirdekten nöronların deşarjındaki azaltılmış bir frekansın etkisini ve orta dereceli hastalarda serebellumu, motor korteksleri ve temporal, oksipital ve kaudat çekirdekleri birbirine bağlayan ağlar arasındaki bağlantının Parkinson hastalığında rijiditenin altında yatan nörofizyolojik mekanizmalar olduğunu savunmaktadır. Genel anlamda, şu anda fizyopatolojiyi kısmen açıklayan iki hipotez vardır. Bunlardan biri, retikülospinal yol tarafından değiştirilmiş bir girdinin bir sonucu olarak, spinal seviyede, esas olarak Ia ve Ib internöronlarında üretilen değişikliklere odaklanmaktadır. Nöromusküler uyarılardan gelen yüksek fusimotor aktivitenin de bu değişikliğe katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Ferreira-Sánchez ve ark., 2020).

Bradikinezi: Erken evre Parkinson hastalığında görülen bradikinezi, hareket yavaşlığı anlamına gelmekte olup Parkinson hastalığının ana belirtilerinden biridir. Zayıflık, titreme ve sertlik bradikineziye katkıda bulunabilir ancak tam olarak açıklamaz. Bradikinezinin, hareket komutlarını hazırlayan ve yürüten kortikal mekanizmaları güçlendirme görevi olan bazal ganglion işlevsel başarısızlığından kaynaklandığını bilinmektedir (Berardelli ve ark., 2001).

Bradikinezi vücudun farklı bölgelerinde de görülebilmektedir. Üst ekstremitelerde hareketlerde görülen yavaşlamalar, hareketlerde kayıp; bu da jest ve mimiklerde azalma, el yazısında küçülme-bozulma, diş fırçalama, düğme ilikleme hareketlerinde yavaşlama ve yürürken kol sallamada azalma veya kaybolma (assosiye hareketlerin kaybı) şeklinde görülebilmektedir.

Vücudun farklı yerlerinde bradikinezi gelişmesi ile; adımlarda kısılma, ayakları sürüterek yürüme, sandalyeden kalkmada sendeleme, arabadan inerken ya da yatakta dönerken zorlanma şeklinde şikayetler olabilmektedir. Parkinson hastaları iki işi aynı anda yapamazlar.

Bradikinezi de diğer parkinsoniyen bulgular gibi hastanın emosyonel durumu ile bağlantılıdır. Yeterli duyusal girdi ile bradikinezi, hipokinezi ve akinezi geçici olarak ortadan kaldırılabilir (Çakmur, 2003).

Postüral refleks kaybı: Hastalarda postüral instabilite, kişinin normal vücut hareketlerini alırken kendiliğinden meydana gelen hareketlerin normal reflekslerinin bozulmasıyla veya kaybıyla ortaya çıkmaktadır. Parkinson hastalığının tamamında en az görülen fakat yaşamsal fonksiyonları en çok engelleyen durumdur (Jankovic, 2003). Daha çok parkinson hastalığının ilerleyen süreçlerinde görülmektedir.

Parkinson hastalarının ileri yaş grubunun yaklaşık %70'inde postüral instabilite görülmektedir. Hastalar oturma hareketinin bir süre sonrasında kalkma hareketini tam olarak gerçekleştiremezler, bunun devamında ise kalktıklarında sağa sola sallanma eğilimi gösterip düşebilirler. Vakalarda postüral instabilite tanısı ve derecesini koyabilmek için “çekme (pull) testi” uygulanmaktadır (Jankovic, 2003). Statik postürün klinik muayenesi muayene yapılırken dinamik postürün kontrolü, doktorun hastanın arkasında durduğu ve onu omuzlarından hızlı bir şekilde geriye doğru çektiği itme (çekme testi) ile sınırlıdır. Hasta dengesini yeniden kazanmak için ikiden fazla adım atarsa veya muayeneyi yapan kişi tarafından desteklenmeden düşerse bu test pozitif kabul edilmektedir. Klinik olarak, postüral instabilite bu nedenle denge kontrolünün kaybı anlamına gelmektedir.

Orta derece postüral instabilite refleks azalmasında belirgin bir şekilde hastada geriye doğru sendeleme hareketi gözlenmektedir. Şiddetli derecede postüral kayıp durumunda ise muayene eden kişi tutmazsa hasta düşebilmektedir. İleri derecede hasta olan kişilerde postüral refleks kaybı olduğunda kişi destek almadan ayakta duramaz ve düşebilmektedir. Postüral instabilite, dopamin replasman tedavilerine karşı en dirençli klinik semptom olarak kabul edilmektedir (Rajput, 1997).

Postüral deformiteler: Hastalarda boyun, omurilik ve gövdede görülen aksiyal rijidite sonucu ortaya çıkan duruşsal bozukluklardır (Giladi, 2001). Birden fazla uzuvda görülebilen fleksiyon ile karakterizedir. Ancak genellikle daha çok ileri yaş hasta grubunda fleksiyon postürü gözlenmektedir. Parkinson hastalığında görülen belirli postüral bozukluklar arasında; strial el, strial ayak, kamptokormi, pisa sendromu, skolyoz, antekollis ve retrokollis sayılabilir (Gülşen, 2020).

Donma: Parkinson hastalığında henüz tam olarak anlaşılamamış, ancak en çok engel teşkil eden semptomu olarak bilinmektedir. Parkinson hastalığının başlangıcının ve daha sonra ilerleyici döneminde meydana gelen motor bloklanmalarla ortaya çıkmaktadır. Konuşmada güçlük çekme ve göz kapaklarında hareketsizlik belirebilmektedir. Donma, kişide motor bloklanma olduktan sonra ani hareketsizlikle meydana gelen, birkaç dakika süren bir durumdur. Özellikle dar alanlarda yürümeye başlarken veya dönerken ortaya çıkan adım alamama ile karakterize edilen epizodik bir yürüyüş modelidir. Bu olgu dengeyi bozar, düşmeleri artırır ve yaşam kalitesini düşürmektedir (Giladi, 2001).

Diğer motor bozukluklar

Primitif refleksler: Beynin frontal lobundaki bazı inhibitör mekanizmaların dejenerasyonu sonucunda ortaya çıkan ilkel reflekslerdir. Parkinson hastalarının bazılarında çapraz kaslarda bu refleksler görülür. Parkinson hastalığının erken tanı döneminde gözlenen bu davranışlar 'ayna hareketler' olarak sınıflandırılmaktadır.

Görme ile ilgili bulgular: Parkinson hastalığında çeşitli nörooftalmolojik anormalliklerin görsel ve oküler şikayetlere yol açabileceği bilinmektedir. Göz ile ilgili birçok rahatsızlık ortaya çıkabilir; halüsinasyonlar, konverjansta azalma, yavaş göz kırpması, oküler bölgede enfeksiyon gibi durumlar sayılabilir (Jankovic, 2008).

Bulbar disfonksiyon: Dizatri, hipofoni, disfaji ve siyalorezi, parkinson hastalığında sıklıkla görülen ve kardinal belirtiler kadar veya daha fazla yetersizliğe neden olan bulbar bozukluklardır. Bu belirtiler, orofasyal-laringeal bradikinezi ve rijidite ile ilişkilendirilmektedir. Monoton, yumuşak ve değişken hızda nefes nefese konuşma ve sıklıkla kelime bulmada güçlük (dilimin ucunda fenomeni) ile karakterize konuşma bozuklukları görülür. Yutkunmanın başlatılamaması ya da yutma sırasındaki laringeal veya özofageal hareketlerin uzaması sonucunda disfaji ortaya çıkmaktadır. Parkinson hastalığı ile ilişkilendirilen tükürük salgısındaki artış ise yutma güçlüğünden kaynaklanmaktadır (Jankovic, 2008).

Respiratuar bozukluklar: Parkinson hastalığında görülen respiratuar veya obstrüktif solunum yetmezlikleri morbiditeye ve mortaliteye önemli ölçüde katkı sağlamaktadır. Obstrüktif solunum paterni, santral veya periferik olabilmekte ve rijidite, servikal artroz veya boyun hareketlerinin kısıtlanmasına bağlı olarak oluşabilmektedir. Restriktif disfonksiyon ise

göğüs duvarının rijiditesi ile ilişkilendirilir. Ayrıca levodopa uygulaması solunum diskinezi oluşumuna neden olabilir (Jankovic, 2008).

Distoni: Parkinson hastalarında levodopa ilaç uygulaması sonrası ortaya çıkabilen bir semptomdur (Shahed, 2007).

Motor olmayan bozukluklar

Parkinson hastalığının klinikte öne çıkan tanı kriterleri motor bozukluklar olsa da, çoğu Parkinson hastasında motor olmayan semptomlar görülür (Chaudhuri, 2006). Bu motor olmayan belirtiler arasında; yorgunluk, duygulanım bozukluğu, anksiyete bozukluğu, bilişsel fonksiyonlarda azalma, uyku bozuklukları, kabızlık, idrar yolları ve diğer otonomik bozukluklar (erektil disfonksiyon, gastrointestinal bozukluklar) ve duysal yakınmalar yer almaktadır (Fahn, 2007).

Parkinson hastalarında çoğu motor olmayan belirti, motor belirtiler ortaya çıkmadan yıllar önce görülebilmektedir (Langston, 2006). Yapılan birçok çalışma, hastalığın ilerleyen evrelerinde motor semptomların bu semptomları ortaya çıkardığını göstermektedir. Parkinson hastalarına bu motor olmayan semptomların tedavi süreci için destek olmak, hastalığın motor belirtilerinin tedavisi kadar önemlidir.

Otonom fonksiyonlardaki bozukluklar: Otonom disfonksiyon, tanıdan önce ortaya çıkabildiği gibi veya hastalığın ilerlemesi ile belirgin hale gelebilmekte veya ilaçlarla indüklenebilmektedir. Bu durumun hastaların %50'sinden fazlasının günlük yaşamını etkilediği bildirilmiştir. Otonomik disfonksiyon, hem merkezi hem de periferik postganglionik otonom sinir sisteminin tutulumu nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Ortostatik hipotansiyon hastaların %30-40'ını etkiler. Bu, sistolik kan basıncında >20 mm Hg veya diyastolik kan basıncında >10 mm Hg düşüş, ayakta veya 3 dakika içinde en az 60 dereceye düşmesi olarak tanımlanmaktadır. Dik duruş halinde, beynin hipotansiyona bağlı hipoperfüzyonu, bilinç kaybından önce baş dönmesi, görme bozuklukları ve bilişsel bozulma ile sonuçlanabilmektedir. Parkinson hastalarında bu durumda kan basıncı düşüşü birkaç dakika sürebilmektedir (Jost, 2003).

Gastrointestinal semptomlar yaygındır. Postprandiyal dolgunluk ve gastrik retansiyon gibi semptomlarla birlikte gastrointestinal sistemin motilitesinde yavaşlama görülür, kabızlık açık ara farkla en yaygın olanıdır ve %70-80 hastada meydana gelmektedir (Jost, 2003). Hastalar aynı zamanda rektal sfinkter disfonksiyonu ve dışkılama sırasında zorluklar yaşayabilmektedir.

Üriner kontrol bozuklukları arasında idrara sık çıkma ve inkontinans bulunur (Jost, 2003). Noktüri hastaların %60'ında görülen bu bozukluklar detrusorun aşırı aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Erektile disfonksiyon erkeklerde sık görülmektedir.

Aşırı terleme (hiperhidroz) gibi otonomik dermatolojik semptomlar da görülür. Bu durum, diskineziler veya dopaminerjik ilaçların düşük kan konsantrasyonları ile ilişkilendirilebilmekte ancak hastalığın süresi ile ilişkilendirilmemektedir. Seboreik keratoz, hastaların %18.6'sı tarafından bildirilen dermatolojik bir hastalık olup parkinson hastalarında görülen diğer otonom bozukluklar arasında yer almaktadır.

Duysal belirtiler: Duyusal kontrol; propriyoseptif, vestibüler ve görsel kanallardan gelen verilerin entegre edilmesiyle gerçekleştirilmektedir. Parkinson hastalarında bu sistemlerin tümü veya bir kısmı işlevsiz olabilmektedir. Görsel bilgilere artan bir bağımlılık sergilerler ve görsel ipuçları olmadığında veya güvenilmez olduğunda veya vestibüler ve propriyoseptif sistemlerden gelen girdilerle çeliştiğinde denge kontrolünü sürdüremezler. Bir duysal kanalın bozukluğu, örneğin görsel ve vestibüler sistemlerde olduğu gibi diğerinde işlev bozukluğu ile daha da şiddetlenebilmektedir. İkincisi, denge kontrolünün ince ayarından sorumludur ve eğer anormal ise başarılı denge kontrolü için geri bildirim sağlamak üzere görsel ve propriyoseptif sistemlerin etkinliğini azaltır (Goetz, 1986).

Parkinson hastalığında nöropati ve eklem ağrıları ilk semptomlar olarak ortaya çıkabilmektedir. Parkinson hastalarında istemsiz hareketler sonucu meydana gelen ağrı temel bir şikayet olabilmektedir. Hasta off "kapalı" döneminde distoni sıklıkla ağrılıdır ve hasta uykudan uyandığında sancılı bir şekilde kramp olarak kendini gösterebilmektedir.

Yanma, parestezi ve duyu kaybı gibi diğer duysal belirtiler, Parkinson hastalarında daha az görülür. Akatizi daha sık görülen duysal bir belirtidir. Bu durum bazen bacaklarda paretezilerle birlikte görülür ve rahatlamak için egzersiz hareketleri gerekebilmektedir. Akatizi tedavisi için yürüyüş yapılabilir. Akatizi, aynı zamanda Parkinson hastalığının başlangıç belirtisi olabilir. Huzursuz bacak sendromu ve akatizi belirtileri dopamin tedavisine iyi yanıt vermektedir. Akatizi genellikle tedavinin off döneminde görülür (Lang, 1994). Ayrıca oral, torakal, abdominal ve genital ağrı da ortaya çıkabilmektedir. Distonik, radiküler ve santral nöropatik ağrı daha az yaygındır. Ayrıca hastaların %80'inde koku alma bozukluğu meydana gelebilmektedir.

Psikoz: demans ve halüsinasyon: Parkinson hastalığında görülen sürekli tekrarlanan anormal motor davranışlar arasında kendini sürekli eleştirmek, kol saatlerini ve radyoları parçalara ayırmak, gördükleri nesneleri ayırmak ve düzenlemek, cisimleri tekrar tekrar tutmak ve incelemek gibi davranışlar bulunabilir. Bu davranışlar, kompulsif bozukluğun bir türü olarak ortaya çıkabilir ve özellikle levodopa kullanımı veya dopamin replasman tedavi sürecinde daha sık görülebilir (Fernandez, 1999).

Parkinson hastaları, hastalığın seyri sırasında bir dizi görsel problem geliştirebilir. Bu problemler arasında görme keskinliği, kontrast duyarlılığı, renk ayrımcılığı, gözbebeği reaktivitesi, göz hareketleri, hareket algısı, görme alanı duyarlılığı ve görsel işlem hızındaki değişiklikler bulunabilir. Görsel işleme hızının yavaşlaması, özellikle hızlı değişen görsel uyarıcılara karşı görsel algıda düşüşe neden olabilir. Ayrıca görsel uzamsal oryantasyon bozuklukları, yüz tanıma sorunları ve kronik görsel halüsinasyonlar da Parkinson hastalığında gözlenebilir. Görsel halüsinasyonlar, sıklıkla hastaların gerçek olmadığını bildikleri (yalancı halüsinasyonlar) tanıdık insanlar veya hayvanlar şeklinde görülür. Görülen halüsinasyonlar saniyeler veya dakikalar sürebilir, başlangıçta iyi görüntüler olsa da zamanla kötüleşebilirler (Goetz, 2006). Ayrıca Parkinson hastalığında bilişsel bozulma ve demans yaygın bir sorundur ve erken veya geç dönemlerde ortaya çıkabilmektedir. En erken belirtiler, yürüme işleviyle ilgili sorunlar gibi görünür, bu da hedefe yönelik davranışların düzenlenmesi ve uygulanmasında zorluk anlamına gelmektedir. Ancak görsel-uzaysal işlev bozukluğu, konuşma eyleminde duraksama ve hafıza sorunları da gözlenebilir. Demansın ilerlemesi, nöropatolojik değişikliklerin kortikal dokulara yayılmasıyla ilişkilendirilmektedir. Hafif bilişsel bozukluk, Parkinson hastalarında sağlıklı bireylere göre iki kat daha yaygın görülmektedir. Parkinson hastalığının başlangıcındaki demansın, yaşa bağlı olarak değil, hastalıkla daha fazla ilişkilendirildiği bildirilmiştir (Aarsland ve ark., 2007), ve demans riskinin en güçlü belirleyicisinin hastalığın şiddeti olduğu rapor edilmiştir. Ortalama hastalık süresi 5 yıl ve ortalama yaş 69 olan 141 Parkinson hastası üzerinde yapılan 6 yıllık bir çalışmada, 1. yılda %8.5 olan kümülatif demans riskinin 6. yılda yaklaşık %50'ye çıktığı gösterilmiştir (Aarsland, 2009).

Uyku bozuklukları: Hastaların %60-98'ini etkilemektedir. Aşırı uyku veya uyku atakları gibi uyku bozukluklarının farmakolojik tedaviye bağlı olduğu düşünülmeye karşın, bazı klinisyenler hastalığın bir özelliği olduğunu sanmaktadır. Hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde görülen REM uykusu davranış bozukluğunun ortaya çıkması bu kanıyı

desteklemektedir. REM uyku davranış bozukluğu; bağırma, küfür, yumruk atma, tekme atma, zıplama gibi şiddet içeren rüyalarla karakterizedir ve PH gelişmesi için bir risk faktörü olarak görülmektedir. Hem hastanın kendine hem de yatakta yanında bulunan kişiye zarar verme ihtimali olduğundan tedavi edilmesi gerekmektedir. Hastaların yarısından fazlasında ise insomnia (özellikle uyku bölünmesi) görülmektedir.

Kognitif ve nöropsikiyatrik bozukluklar

Depresyon: Parkinson hastalığının yaygın semptomlarından birisidir ve hastaların %17'sinde major depresyon, %22'sinde minor depresyon ve %13'ünde distimi (kronik depresyon) bulunabilmektedir. Hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen depresyon, parkinson hastalığının erken dönem belirtisi olabilmektedir (Broussolle, 2007).

Anksiyete: Görülme sıklığı %25-40 arasında değişmekte ve hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmektedir. Parkinson hastalarında panik bozukluğu veya fobik bozukluklar görülebilmektedir (Broussolle, 2007).

Apati: Hastalarda genel bir kayıtsızlık hali oluşurken bu durumun depresyon veya yorgunluktan ayırt edilmesi oldukça zordur (Broussolle, 2007).

Bradifreni: Hastalığın erken evrelerinde görülmektedir. Hastaların sorulan sorulara yavaş yanıt vermesine karşın, yeterli bir zaman sonra sorulara doğru cevap verebilmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Bu durum hastalarda zihin ve muhakeme yeteneğinde yavaşlama görülmesine karşın bellek fonksiyonlarının bozulmadığının kanıtıdır (Broussolle, 2007).

Dürtü kontrol bozukluğu: Dopamin replasman tedavisiyle ilişkili olumsuz davranışsal bir bozukluktur. Patolojik kumar oynama ve alışveriş yapma, aşırı yemek yeme, aşırı istek (özellikle tatlılar), hiperseksüalite gibi davranış bozuklukları görülmektedir. Ayrıca punding olarak tanımlanan anormal, tekrarlayıcı ve amaçsız davranışlar (sürekli olarak nesnelerin kullanılması, incelenmesi, düzenlenmesi ve sıralanması) ortaya çıkmaktadır. Bu semptomların tamamı dopamin disregülasyon sendromu olarak adlandırılmaktadır (Broussolle, 2007).

2.2. Parkinson Hastalığının Tedavisi

Parkinson hastalığında substantia nigra pars kompakta nöron dejenerasyonunun nedeni kesin olarak anlaşılamadığı için bu süreci tamamen önleyici bir tedavi halen bulunamamıştır.

2.2.1. Parkinson hastalığının cerrahi tedavisi

Derin beyin stimülasyonu

Parkinson hastalığı için cerrahi tedavi 20. yüzyılın başından beri uygulanmaktadır. Parkinson hastalığında cerrahinin, demansı olmayan, tıbbi tedaviden fayda görmüş ancak yan etkileri nedeniyle tolere edememiş hastalarda faydalı olduğu bilinmektedir. Cerrahi aday hastaların Parkinson hastası olması ve “on ve off” dönemlerini geçirmiş olmaları beklenmektedir.

Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde uygulanan iki temel stereotaktik yöntem bulunmaktadır. Birincisi unilateral lezyon oluşturulması, ikincisi ise derin beyin stimülasyonudur. Bu yöntemlerin uygulandığı hedef yapılar; talamus (nucleus ventrointermedius), pallidum (internal-posterior segment) veya subtalamik nukleustur. Parkinson hastalığında en sık uygulanan yöntem, subtalamik nükleusa uygulanan derin beyin stimülasyonudur. Esansiyel tremor ve Parkinson hastalığıyla ilişkili tremor tedavisinde talamusa uygulanan derin beyin stimülasyonu 1997’de, subtalamik nukleus ve globus pallidus internusa uygulanan derin beyin stimülasyonu ise 2003’te FDA tarafından onaylanmıştır (Yiğit ve Arıcıoğlu, 2015).

Derin beyin stimülasyonunda, elektrik akımı ileten elektrot adındaki metal iletken parçaların beynin hareket ile ilgili bölgelerine yerleştirilmesi ve onlara bağlanan beyin pili vasıtasıyla beynin uyarılması işlemidir. Beyin pili, dopamin eksikliği sebebiyle daha fazla efor sarf etmeye başlayan beyin bölgelerini kontrol etmeyi amaçlayan elektronik bir cihazdır.

Derin beyin stimülasyonu, motor dalgalanmalar, tremor ve diskinezi semptomlarının tedavisi için kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucu ilaçla tedaviye göre üstün olduğu ve hastanın hayat kalitesini arttırdığı bilinmektedir.

Derin beyin stimülasyonunun avantajları yanında birtakım dezavantajları da bulunur. Konuşma bozukluğu, hareket etme bozuklukları, denge sorunları gibi istenmeyen yan etkilere neden olmaktadır. Ameliyat öncesi hazırlık süreci programlama gerektirdiği için uzun sürebilmektedir (3 ay - 1 yıl arası). Takılan pilin ömrü 5 - 7 yıl olup, bu süre bittiğinde pil değişikliği yapılmalıdır (Yiğit ve Arıcıoğlu, 2015).

2.2.2. Parkinson hastalığının farmakolojik tedavisi

Dopamin kan beyin bariyerini geçemediğinden prekürsörü olan levodopa ile tedaviye başlanmaktadır. Özellikle bradikinezi ve rijidite üzerine etkili olup tremora etkisi her hastada

farklı olan levodopa, nötral bir aminoasit olduğu için yemeklerden 30-60 dakika önce alınmaktadır. Levodopa, Parkinson hastalığının tedavisinde semptomatik etkisi en kuvvetli ilaçlardandır. Parkinson hastalığında levodopa ile ilk 3-5 yıldaki tedavi, hastalığın semptomlarında belirgin düzelme sağlamaktadır. Bu dönem, “balayı periyodu” olarak adlandırılmaktadır. Ancak 5 yıl sonrasında %30 ile %80 hastada, motor komplikasyonlar (diskineziler ve on-off, wearing off periyodları), kognitif, uyku (hızlı göz hareketi davranış bozuklukları, huzursuz bacak sendromu), otonomik (postüral hipotansiyon), psikiyatrik (halüsinasyonlar) bozukluklar, depresyon gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (Olanow ve ark., 2008).

Diskinezi gelişimi için risk faktörleri genç yaş, uzun hastalık süresi ve uzun süre levodopa kullanımıdır. Motor cevapta dalgalanma ve diskinezilerin mekanizması tam anlaşılamamıştır. Levodopanin yarılanma ömrünün 90-120 dakika gibi kısa olduğu düşünülmektedir. Levodopa, periferik dopa dekarboksilaz inhibitörü olan karbidopa veya benserazid ile birlikte kullanılır. Böylece area postrema'nın (kusma merkezi) etkilenmesi sonucu ortaya çıkan bulantı-kusma gibi yan etkiler ortadan kalkmaktadır.

Levodopa, katekol-o-metiltransferaz inhibitörü (KOMT) ile de kombine olarak kullanılır. Levodopayı gastrointestinal sisteminde parçalayan KOMT enzimini baskılayarak beyne daha fazla levodopa geçmesini sağlar. Tolkapon veya entakapon eklendiğinde levodopanin plazma yarı ömrü uzatılır. Ancak tolkapon karaciğere toksik etkili olabilmekte ve diyare yapabilmektedir.

Dopamin agonistleri postsinaptik dopamin reseptörlerini uyararak etki ederler. Parkinson hastalığının tedavisinde iki farklı amaçla kullanılmaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde tek başına verildiğinde genç hastalarda levodopa tedavisini 3-5 yıl geciktirirler. Hastaların daha ileri dönemlerinde levodopa ile birlikte verildiğinde ise levodopanin yol açtığı motor yan etkileri azaltmaktadırlar.

İki majör gruba ayrılırlar. Ergolin deriveleri ergot alkaloidleridir ve nonergolinlerden daha uzun süredir antiparkinson tedavide kullanılmaktadırlar. Nonergolin deriveleri gerek yan etki profilinin azlığı, gerekse klinik yararlarının daha fazla olmasıyla ergolin derivelerinden daha üstündür. Levodopa ile kıyaslandığında tüm dopamin agonistlerinin diskineziye yol açma olasılığı daha düşüktür. Monoterapide veya levodopaya kombine edilerek kullanılabilirler (Olanow ve ark., 2008).

Antikolinerjikler; kolinerjik sistemin dopamin üzerine yaptığı inhibitör etkiyi azaltmak için tedavide kullanılırlar. Daha çok istirahat tremoru ve rijidite üzerine etkilidir. 55-60 yaş üzerindeki hastalarda unutkanlık ve mental fonksiyonlarda azalmaya neden olacağından, tremoru ön planda olan genç Parkinson hastalarının tedavisinde tercih edilmektedir. Göz tansiyonu, idrar zorluğu, ağız kuruluğu ve kabızlık sorunu olan hastalarda kontrendikedir.

Amantadin; antiviral bir ilaç olup, dopamin yapımını ve salgılanmasını arttırdığı düşünülmektedir. Tüm antiparkinson ilaçları içinde en zayıf etkili ilaçtır. Erken evredeki hastalara her türlü belirtiye yönelik olarak verilebilmektedir. İleri evredeki hastalarda anti-gutamaterjik etkisi ile levodopaya bağlı gelişen diskinezileri (sallanma ve kıvrılma şeklindeki istemsiz hareketler) baskılama amacıyla kullanılırlar. Kolinerjik etkileri olduğundan ileri yaşlardaki hastalarda hayal görme, ayaklarda ödem ve ciltte mermer görünümü gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir.

MAO-B (mono-amin-oksidaz-B) inhibitörü; levodopanin MAO-B enzimi ile yıkımını önleyerek dopamin etkinliğini arttırmaktadır. Erken evrede kullanımı levodopa ihtiyacını 6 ay ile 1 yıl arasında geciktirmektedir. Tek başına ya da levodopa ile kombine olarak verilmektedir. Selegilin, rasagilin ve lazabemid olarak 3 formu mevcuttur. Rasagilin, selegilin gibi amfetamin veya metamfetamine metabolize olmaz. Bu nedenle aynı gruptaki iki ilacın yan etki profili farklıdır. Rasagilin yan etki açısından plaseboya yakın bulunmuştur (Olanow ve ark., 2008).

Tablo 2.2. Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar

Levodopa İçeren İlaçlar Levodopa+Benserazid Levodopa+Carbidopa L-dopa+Carbidopa+Entacapone	Ergo Türevi Agonistler Bromocriptine Cabergoline Lisuride Pergolide
Non-ergo Agonistler Apomorphine Piribedil Pramipexole Ropinirole	MAO-B İnhibitörleri Rasagiline Selegiline
Amantadin Amantadin sülfat Periferik Dopamin Blokeri Domperidon	Antikolinerjikler Biperiden Bornaprin

2.3. Tümör Nekroz Faktör (TNF)

Tümör nekroz faktör, makrofaj kaynaklı TNF- α ve lenfosit kaynaklı TNF- β olmak üzere temelde iki çeşitten oluşan sitokindir. Toplamda (TNF alfa ve beta dahil) 19 ligand ve 29 farklı

reseptörden oluşan TNF ailesinin çeşitli fizyolojik işlevleri vardır. Tümör nekroz faktör (TNF), retiküloendotelial sistemde birçok hücre tarafından endotoksin, inflamatuvar mediatörler veya sitokinlerin uyarımı sonucu salgılanan bir polipeptiddir. Çok çeşitli biyolojik etkilere sahiptir. Hücre yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak G protein sistemi aracılığıyla ikincil mesajcıları uyararak hedef hücrelerde fosforilasyon reaksiyonlarını hızlandırır. Birçok fizyolojik hastalıkta, kansere bağlı inflamasyonda ve otoimmün hastalıklarda önemli rolleri olduğu bilinmektedir (Ming-Chu, 2012).

TNF ailesi, TNF- α , lenfosit kaynaklı TNF- β , CD40 ligandı (CD40L), Fas ligandı (FasL), TNF ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand (TRAIL) ve LIGHT (lenfotoksinlere homologtur) olarak sınıflandırılır. TNF- α , esas olarak makrofajlar tarafından üretilirken, TNF- β esas olarak T lenfositleri tarafından üretilir. Metabolizmanın farklı hücreleri tarafından da üretilmektedirler.

TNF- α , RA, AS, PsA, Crohn hastalığı ve daha birçok sistemik otoimmün hastalığın patogeneğinde kilit rol oynar. Dolayısıyla anti-TNF ajanlar, bu hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılır. Gerçekten de, çeşitli anti-TNF ajanların bu hastalıklarda etkinliği ve güvenilirliği çeşitli klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle, anti-TNF ajanların birçok hastalığın tedavisinde, diğer biyolojik tedavilere öncülük ettiği belirlenmiştir (Ming-Chu, 2012).

2.3.1. Biyolojik ve patolojik fonksiyonlar

Birçok fizyolojik ve patolojik olayda bulunan TNF ailesi, hücre apoptozuna ve nekrozuna neden olabilmektedir. Ayrıca TNF alfa veya TNFR eksikliği olan farelerde yapılan çalışmalarda TNF'nin embriyo gelişimi üzerinde, uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde, lenf nodulleri foliküllerinde bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmasında önemli rollerinin olduğu belirtilmiştir. TNF'nin yüksek ateşe neden olan endojen bir pirojen olduğu da gösterilmiştir.

TNF, hem akut hem de kronik sistemik inflamatuvar reaksiyonların önemli bir aracısıdır. TNF sadece kendi salgılanmasını indüklemekle kalmamakta, aynı zamanda inflamasyona neden olan sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini ve salgılanmasını da uyarmaktadır (Carbone ve ark., 2012). TNF, endotoksin kaynaklı septik şokun hayvan modellerinde ve geç evre akciğer kanser hastalarında kemoterapinin neden olduğu septik şokta hayati bir öneme sahiptir. TNF, romatoid artrit (RA) gibi otoimmün hastalıklarda, Crohn

hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında, multipl skleroz, sistemik lupus eritematozus ve sistemik sklerozda önemli bir role sahiptir (Varfolomeev ve ark., 2012).

Kaşeksi: TNF- α 'nın kronik artış göstermesi kaşeksiye neden olmaktadır. TNF- α yağ ve iskelet kası hücrelerinde tüm katabolizmayı, protein yıkımı, lipoliz ve glikojenolizi, hepatositlerde ise akut faz protein sentezini artırmaktadır. Sonuçta tüm vücudun enerji tüketimi, lipoliz ve protein döngüsü artışa neden olurken, TNF- α 'ya bağlı gelişen iştahsızlık ve anemi vücut kitle kaybını hızlandırmaktadır. Kanseri, kalp yetmezliği, AIDS ve bakteriyel enfeksiyonlu hastalarda serum TNF- α düzeyi yüksek olarak ölçülmektedir.

TNF ailesinin beyindeki işlevleri ve anti-TNF'ler

Beyinde meydana gelen çeşitli travmalar sonrası oluşan otoimmün yanıtlarda, hastanın metabolizmasının verdiği yanıtta TNF'nin rolü diğer vücut bölgelerindeki rollerine benzerdir. Bu sitokin etkilerinden bazıları doku hasarına neden olmaktadır. Bununla birlikte TNF, kısmen TNFR2 aracılığıyla sinir dokusunda nöroprotektif etkiye neden olmakta ve dokuların hayatta kalmasını sağlayabilmektedir. Beyin üzerindeki etkileri çeşitli hastalıklarda ortaya çıkan TNF'ler uyku bozuklukları, ağrı oluşumu, anoreksi ve yüksek ateş gibi hastalıklarda rol oynamaktadırlar (Dantzer, 2001).

Yapılan araştırmalarda TNF ailesi üyelerinin, bağışıklık ile ilgisi olmayan merkezi sinir sisteminde de çeşitli mekanizmalara katkıda bulunduğunu göstermektedir. TNF, nöronlarda hem presinaptik hem de postsinaptik işlevi modüle etme yeteneğine sahiptir. Gliyal hücreler tarafından üretilen TNF, homeostatik sinaptik plastisiteyi nöronal sinapslarda stabilize etmektedir (Wallach, 2018).

Etanersept (ETA)

1999'da romatoid artrit tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk anti-TNF ajandır. İki tane p75 (TNFR2) reseptörünün IgG'nin Fc kısmıyla birleştiği, dimerik füzyon proteini. Fc bölümü CH2, CH3 ve menteşe (hinge) bölgelerini de içermektedir. Hamster over hücrelerinde üretilmiştir. Aynı anda iki tane TNF molekülüne bağlanabilmekte ve bunların gerçek reseptörlerine bağlanmasını önleyerek etkilerini inhibe etmektedir. Monoklonal yapıdaki anti-TNF'ler sadece TNF- α 'yı inhibe ederken, etanersept ek olarak TNF- β 'yı da inhibe etmektedir. Etanersept sTNF inhibisyonu yapan, fakat tmTNF (transmembran TNF) inhibisyonu yapmayan bir ajandır. Bunun da etkisiyle monoklonal anti-TNF ajanlardan farklı olarak, TNF salgılayan hücrelerde herhangi bir parçalanma veya apoptoza neden olmamaktadır (Wallach, 2018).

Golimumab (GOL)

2009'da çeşitli hastalıkların tedavisi için onay almıştır. TNF ile immünize edilmiş transgenik farelerden, genetik mühendisliği kullanılarak insan IgG1 şeklinde üretilmiştir ve tamamen insan yapıda monoklonal antikordur. Aminoasit dizilimi insan “*germline*” IgG1 ile uyumludur. İnsan TNF- α için afinitesi ve nötralizasyon kapasitesi çok yüksektir. Afinitenin yüksek olmasının önemli bir nedeni in-vivo üretilmesidir. Hem sTNF- α hem de tmTNF- α 'ya bağlanabilmektedir (Wallach, 2018).

İnfliksimumab (IFX)

1998'de Crohn hastalığı için ve ardından 1999'da romatoid artrit tedavisi için onay almıştır. CA2 için kodlanmış DNA klonu ile transfekte edilmiş fare miyelom hücre soyundan üretilmiştir. Hem sTNF, hem de TmTNF'ye yüksek afinite ile bağlanarak, in-vitro ve in-vivo TNF nötralizasyonu yapar. TNF sunan hücrelerde in-vitro ortamda antikor aracılı hücrel sitotoksositeye neden olmaktadır. Diğer monoklonal anti-TNF ajanlar gibi sadece TNF- α 'ya bağlanmakta, TNF- β 'ya bağlanamamaktadır (Wallach, 2018).

Adalimumab (ADA)

İlk kez Aralık 2002'de FDA'dan onay almıştır. “*Faj display*” teknolojisi ile üretilmiş, tamamen insan yapıda IgG1 monoklonal anti-TNF- α monoklonal antikordur. Diğer monoklonal anti-TNF ajanlar gibi hem sTNF, hem de tmTNF'ye bağlanır; TNF- β 'ya ise bağlanmaz. Ortamlarda taşıyıcı proteinler, TNF sunan hücrelerde parçalanmaya neden olur (Wallach, 2018).

Sertolizumab pegol (czp)

Diğer monoklonal antikorlar gibi hem sTNF- α hem de tmTNF- α 'ya bağlanabilmekte ve onları nötralize etmektedir. Humanize bir monoklonal antikorun, rekombinant yapıda ve polietilen glikol ile pegilize edilmiş antijen bağlayıcı (Fab) fragmanıdır. Bu yeni molekül, tüm diğer anti-TNF ajanlardan farklı kılan iki farklı temel özellik vardır. Bu özellikler Fc kısmının olmaması ve molekülün pegilize olmasıdır (Wallach, 2018).

Tablo 2.3. Anti TNF-alfa ajanları

	Adalimumab	Sertolizumab	İnfliksımab	Golimumab	Etanersept
Kaynak	İnsan MAB	İnsan MAB	Fab Kimerik	İnsan MAB	Füzyonprotein
Biyolojik tipi	Ig G1 kappa	Ig G4 Fab	Ig G1 kappa	Ig G1 kappa	Ig G1 Fc
Uygulama şekli	İki haftada bir SC	İki haftada bir SC	6-8 hafta IV	Ayda bir SC	Haftada bir ya da iki SC
Molekül yarılanma ömrü	10-20 gün	14 gün	8-10 gün	14 gün	4 gün
FDA onayı	2002	2008	1998	2009	1998

MAB: Monoklonal antikor; Fab: Antijen bağlayan fragman; Ig: İmmünoglobulin; SC: Subkutan; IV: İntravenöz; FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Wallach, 2018).

2.3.2. Nörodejeneratif hastalıklarda TNF'nin rolü

TNF'nin nörobiyolojik etkileriyle ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Son yıllarda, TNF'nin beyinde önemli fizyolojik ama aynı zamanda patolojik fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir. Beyinde TNF'nin farklı farmakolojik aktiviteleri vardır. TNF, nöronlar mikrogliya ve astrositler gibi glial hücreler tarafından salgılanan temel bir gliotransmitter olarak işlev görmektedir. Ayrıca TNF, sinaptik plastisiteyi korur, nöronlar arasındaki sinaptik iletişimi düzenler ve hipokampal nöronal gelişim yoluyla öğrenme ve hafıza süreçlerini düzenler. TNF, sonuçta nöron ölümüyle sonuçlanan bir mikrogliyal ve astroglial döngü yoluyla eksitotoksistiteyi güçlendirmekte ve sTNF'nin inhibisyonu, yaşlanmada sinaptik disfonksiyonu iyileştirmekte ve öğrenmeyi geliştirmektedir. Tersine, TNF ayrıca TNFR2 yoluyla eksitotoksistiteye karşı da koruma sağlamaktadır (Steeland ve ark., 2018).

Sistemik inflamasyon beyinde TNF ekspresyonunu indükler. TNF'nin yüksek konsantrasyonlarda kan-beyin bariyerini geçebildiği gösterilmiştir. Beyin dokusunda yerleşik makrofajları olan mikroglialar, beyinde çok sayıda patofizyolojik duruma katılan TNF'nin sentezlendiği hücrelerdir. Multipl skleroz (MS), Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH), inme ve travmatik beyin hasarı gibi nörolojik hastalıklarda TNF düzeyi yükselmektedir. Diğer nörolojik hastalıkların yanı sıra TNF, AH ve PH'de nekroptozu aracılık etmektedir. Beyinde salgılanan TNF toksik olabilir; bu nedenle seçilecek anti-TNF ilacın TNF türüne spesifik olması istenmektedir (Steeland ve ark., 2018).

Beyindeki mikroglialar TNF salgılar ve TNF'nin TNFR1 aracılığıyla kendi salgılanmasını stimüle ettiği gösterilmiştir. Ek olarak, TNF etkileşimi üzerine TNFR1 sinyali, mikrogliya ve astrositlerden glutamat indükleyebilmekte ve ayrıca glutamat alfa-amino-3-

hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla glutamat eksitotoksitesini doğrudan artırabilmektedir. Tersine, TNFR2 aktivasyonu glutamat kaynaklı eksitotoksiteye karşı koruma da sağlamaktadır. Yaşlanmada, TNF/TNFR1 sinyalinin hipokampal seviyesi uzun süreli depresyonu etkileyerek kognitif disfonksiyona neden olabilmektedir. Gerçekten de yaşlı sıçanlarda TNF reseptörlerinin hipokampal seviyeleri TNFR1 lehine artmaktadır. TNF/TNFR1 yolunun inhibisyonu ise davranışsal performansları ve sinaptik plastisiteyi artırabilmektedir. TNFR1'in TNF tarafından aktivasyonu nörodejeneratif bozukluklarda nöronal apoptotik arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu ileri sürmektedir. Hastalık durumunda, TNF, TNFR1'i güçlü bir şekilde uyarır ve bu da, TNFR2 yoluyla apoptotik sinyale neden olmaktadır. Bu bağlamda TNFR2, farelerden alınan hipokampal nöronlar, düşük TNF dozuna karşı daha savunmasızken, TNF'nin TNFR1 hipokampal nöronlarda çok az etkisi vardır. Nörojenez sırasında, TNFR1 yoluyla TNF, hipokampal nörojenezi olumsuz etkiler ancak striatal morfoloji ve yaralanma için gereklidir. Ek olarak, nöropatik ağrı bağlamında, indüklenen depresyon ve bozulmuş hipokampal plastisite, TNFR1 sinyaline bağlıdır. İnme sırasında, optimal TNF sinyali, hipokampal nörojenez, iskemik hakaretleri takiben işlev ve onarım için çok önemlidir (Steeland ve ark., 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada toplam 50 adet 0-3 aylık, 290-320 gram ağırlığında Wistar albino erkek sıçan kullanılmıştır. Deney hayvanlarının tamamı Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (KONÜDAM) temin edilmiştir. Sıçanlar her kafeste tek başlarına olacak şekilde gruplara ayrılmıştır. Yiyecek ve içme suyu ad libitum olarak verilmiştir. Tüm prosedürler NIH yönergelerine uygun olacak şekilde düzenlenmiş ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu tarafından yürütülmüş ve onaylanmıştır (Protokol Numarası: 2022-024).

3.1.1. Deney grupları

Deneysel Parkinson hastalığı modeli oluştururken olası hayvan kayıpları göz önüne alınarak sıçan sayısı belirlenmiştir.

1. Grup (Kontrol grubu): Bu grupta 10 adet sıçan kullanılmıştır. Sıçanlara 6-OHDA enjeksiyonu yapılarak Parkinson hastalık modeli oluşturulmuştur. Sıçanlara ilaç yerine, intraperitoneal yoldan ilaç çözücüsü verilmiştir (haftada 1 kez / 4 hafta boyunca).

2. Grup (İnflksimab grubu): Bu grupta toplam 20 adet sıçan kullanılmıştır. Sıçanlara 6-OHDA enjeksiyonu yapılmıştır ve Parkinson hastalık modeli oluşturulmuştur.

2.1. Grup (İnflksimab grubu): Deneysel Parkinson modeli için 6-OHDA uygulamasından 15 gün sonra 10 sıçana 5 mg/kg intraperitoneal yoldan inflksimab (haftada 1 kez / 4 hafta boyunca) verilmiştir.

2.2. Grup (İnflksimab grubu): 10 sıçana da 10 mg/kg intraperitoneal yoldan inflksimab (haftada 1 kez / 4 hafta boyunca) verilmiştir.

3. Grup (Golimumab grubu): Bu grupta toplam 20 adet sıçan kullanılmıştır. Sıçanlara 6-OHDA enjeksiyonu yapılarak Parkinson hastalık modeli oluşturulmuştur.

3.1. Grup (Golimumab grubu): Deneysel Parkinson modeli için 6-OHDA uygulamasından 15 gün sonra 10 sıçana 5 mg/kg, kg intraperitoneal yoldan golimumab (haftada 1 kez / 4 hafta boyunca) enjeksiyonu yapılmıştır.

3.2. Grup (Golimumab grubu): Diğer 10 sıçana da 10 mg/kg intraperitoneal yoldan golimumab (haftada 1 kez / 4 hafta boyunca) enjeksiyonu yapılmıştır.

3.1.2. Stereotaksik cerrahi ile 6-hidroksidopamin (6-OHDA) infüzyonu

Stereotaksik cerrahi standart prosedüre göre yapılmıştır. Anestezi amacıyla sıçanlara intraperitoneal yoldan 80 mg/kg ketamin + 10 mg/kg ksilazin kokteyli verilmiş, pençe refleksi ve kornea refleksi ile anestezi kontrolü sağlanmıştır. Anestezi idamesi sıçanların ağırlı uyaranlara verdikleri cevaba göre 1-2 saatte bir yapılmıştır. Bu amaçla uygulanan doz miktarı anestezi başına uygulanan dozun 1/2'si veya 1/3'ünü geçmemiştir. Anestezisi yapılan sıçanlar cerrahi işlemin yapılacağı stereotaksik düzeneğe yerleştirilmiştir. Sıçanların kafatasının dorsal kesimine kısa bir insizyon yapılmış ve insizyon bölgesi ekartörle ayrılmıştır. Alt deri dikkatli bir şekilde laterale doğru açılmış ve kanama durana kadar steril bir gazlı bez ile tamponlanmış ve temizlenmiştir (bu işlem genellikle 5 dakika kadar sürmüştür). Stereotaksik koordinatlar hesaplandıktan sonra belirlenen noktaya stereotaksik matkapla çok küçük çaplı üç delik açılmış ve dura mater yolu serbestlenmiştir. Gruplarda bulunan sıçanların 6-OHDA-askorbik asit karışımı infüzyonu yapılarak deneysel Parkinson hastalık modeli oluşturulmuştur. 6-OHDA-askorbik asit dozu bu ön denemeler ile saptanmıştır (İnan ve ark. 2016).

Stereotaksik koordinatlar [A-P: +1.6, 0 ve -1.2 mm; M-L: -2.8, -4.1 ve -4.5 mm; D-V: -6, -5.5 ve -5.5 mm] hesaplandıktan sonra kafatasına enjeksiyon için üç farklı noktadan açılan deliklerden Hamilton enjektörü kullanılarak mikroenjeksiyon ile her noktaya 4 µg / 2 µL olacak şekilde 6-OHDA solüsyonu enjekte edilmiştir (İnan ve ark. 2016). KONÜDAM'da uygun şartlarda barındırılan sıçanlar, deneylere başlamadan hemen önce terazide tartılmış ve ağırlıkları kaydedilmiştir. Cerrahi sırasında göz kuruluğunu önlemek amacı ile sıçanların gözlerine Terramycin veya benzeri bir göz kremi sürülmüştür. Cerrahi sonrası sıçanlara 1 ml subkütan serum fizyolojik + dekstroze verilmiştir. İnsizyon bölgesine topikal antibiyotik (basitrasin) uygulaması yapılan sıçanlar, temiz kafeslere tek başlarına olacak şekilde konulmuş ve post-operatif bakımları düzenli olarak yapılmıştır.

Parkinson modeli

Deneysel Parkinson hastalık modeli için nörotoksik 6-hidroksidopamin (6-OHDA) toplam 12 µg / 6 µL dozunda (her noktaya 4 µg / 2 µL olacak şekilde) sırası ile A-P: +1.6, 0 ve -1.2 mm; M-L: -2.8, -4.1 ve -4.5 mm; D-V: -6, -5.5 ve -5.5 mm koordinatlarına mikroenjeksiyon ile verilmiştir. Cerrahiden önce ve 15 gün sonra motor koordinasyon testleri yapılarak hem kontrol hem de Parkinson hastalık semptomları incelenmiştir (Vetel ve ark. 2021).

3.1.3. Parkinson hastalık belirtileri – davranış testleri

Apomorfın testi

6-OHDA ile oluşturulan Parkinson hastalığı modelinde tek taraflı dopaminerjik dejenerasyon beklenir, dopaminerjik ilaç uyguladıktan sonra rotasyon davranışının miktarının belirlenmesiyle test edilmiştir. Doğrudan dopamin reseptör antagonisti olan apomorfın, oluşturulan lezyonun dopamin reseptörlerinde aşırı duyarlılık yaratması kontralateral rotasyonlara neden olmaktadır. Deney hayvanlarına 0.25mg/kg subkutan apomorfın uygulandıktan sonra 40 cm çapında yerden 70 cm yükseklikteki pleksiglas silindirlere yerleştirilmiştir. Silindir içine konulan sıçanlara 2 dakika alışma süresi verilmiş, 30 dakika boyunca kontralateral rotasyonları izlenmiş ve kaydedilmiştir. Yapılan gözlem sonucu dakikada 5 ve daha fazla rotasyon kaydedilen hayvanlar Parkinson hastalığı modeli olarak kabul edilmiştir (İnan ve ark., 2016).

Silindir testi

Cerrahiden önce ve 15 gün sonra sıçanların ön ayak kullanım asimetrisi değerlendirilmiştir.

Bant testi

Cerrahiden önce ve 15 gün sonra sıçanların arka ayakları kullanım asimetrisi değerlendirilmiştir. Bu amaçla arka ayaklara yapıştırılan küçük bir kağıt bant ile oynama ve bantı çıkarma davranışları gözlenmiştir.

Rotarod testi

Hayvanların dönen bir mil üzerinde (Ugo Basile Rota-Rod 47600) motor koordinasyonun sağlamasını değerlendirmek üzere uygulanmıştır. Milin dönme hızı deneye ilk başladığında sıfır iken maksimum süre olarak belirlenen 300 saniye sonunda 40 dönüş/dakika olacak şekilde ivmelenmesi için ayarlanmıştır. Her bir hayvan için beş tekrar yapılmış olup, sıçanların dönen çubuk üzerinde toplam kalma süreleri hesaplanarak beş denemenin ortalaması alınmıştır.

Kavrama kapasitesi testi

Bu test deney hayvanlarının ön ekstremita kas gücünü ölçmek için uygulanmıştır. Yerden yaklaşık 500 cm yükseklikteki bir kafes teline, sıçanların ön ve arka avuç içleriyle kavraması sağlanarak deneye başlanmıştır. İki tekrar şeklinde uygulanan test, toplam kafes telinde kavrayıp tutunma sürelerinin ortalamaları alınarak değerlendirilmiştir.

3.1.4. Moleküler çalışmalar

Sıçanlar çalışma sonunda 600 mg/kg, ip kloral hidrat ile ötanazi edilmiştir. Striatum dokularında tirozin hidroksilaz (TH), interlökin-2 (IL-2), interlökin-2 (IL-6) ve TNF-alfa seviyeleri ELISA tabanlı kitler kullanılarak uygun talimatlar doğrultusunda belirlenmiştir. Bu amaçla striatum dokuları soğuk PBS ile homojenize edilip ardından 5.000 x g'de 10 dk santrifüj işlemi uygulanmıştır. Santrifüj sonrası supernatant temiz bir tüpe aktarılıp ve ELISA plakalarda 100 µl hacminde blank, standart ve örnek kuyuları oluşturulmuştur. Her bir kuyuya 100 µl HRP konjuge solüsyonu eklenip, uygun inkübasyon süresinin ardından kuyulara substrat solüsyonu ilave edilmiştir. Protokole uygun şekilde gerçekleştirilen inkübasyonun ardından kuyulara durdurma solüsyonu konulmuştur. Ardından protokolde belirtilen şekilde, bir mikropilaka okuyucuda uygun dalga boyunda okuma gerçekleştirilmiştir. Her bir örnekteki TH, IL-2, IL-6 ve TNF-alfa seviyesi standart kuyularına ait optik dansite değerleri ile oluşturulacak standart eğri grafiği kullanılarak belirlenmiştir.

3.1.5. İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen veriler, ortalama $\pm$ standart hata şeklinde hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki farklar repeated measures ANOVA (cerrahi öncesi ve sonrası arasındaki farkların analizinde) veya One-way ANOVA (gruplar arasındaki farkların analizinde) post-hoc LSD testi ile değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Davranış Testleri Bulguları

4.1.1. Silindir testi

Ratlara cerrahi uygulamalardan önce ve cerrahi işlemlerden 15 gün sonra silindir testi uygulanmıştır. Sıçanların ön ayak kullanım asimetrisi değerlendirilmiştir. Parkinson hastalığı gelişen sıçanlarda kontralateral ön ayak kullanımının azalması gözlenirken buna karşılık ipsilateral ön ayak kullanımında artış gözlenmiştir.

4.1.2. Bant testi

Sıçanların cerrahi işlemler uygulanmadan önce ve cerrahi işlemlerden 15 gün sonra arka ayakları kullanım asimetrisi değerlendirilmiştir. Bu amaçla arka ayaklara yapıştırılan küçük bir kağıt bant ile oynama ve bantı çıkarma süreleri incelenmiştir. Parkinson hastalığı gelişen sıçanlarda kontralateral arka ayak kullanımının azalması, buna karşılık ipsilateral arka ayak kullanımının artması görüldü. 6-OHDA ile Parkinson hastalık modeli oluşturulan sıçanlar arka ayaklarına yapıştırılan bantları çıkaramazken sağlıklı sıçanlar ısırarak ve ön ayakları ile bantları çıkardıkları gözlenmiştir.

4.1.3. Apomorfin testi

Apomorfin ile indüklenen kontralateral rotasyon testi, 6-OHDA ile sıçanlarda oluşturduğumuz PH modelini doğrulamak için cerrahiden 15 gün sonra yapılmıştır. 6-OHDA uygulamasından 15 gün sonrası apomorfin testi yapılan ratlar ve cerrahi sonrası dört hafta boyunca 0.5 ml ilaç çözünüsü (serum fizyolojik) verilen ratların kontralateral rotasyon sayısının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığı gözlenmiştir ($p < 0,001$).

6-OHDA uygulamasından 15 gün sonra 4 hafta boyunca (haftada bir kez ip olarak) infliksimab ve golimumab verilen ratlarda ise kontralateral rotasyon sayısında azalma görüldü. 5 mg/kg infliksimab uygulanan sıçanlarda 10 mg/kg infliksimab verilen ratlara oranla kontralateral rotasyon sayısı düşüktür. 5 mg/kg golimumab verilen ratlarda kontralateral rotasyon sayılarındaki düşüş 6-OHDA sonunda apomorfin testi yapılan ratların rotasyon sayılarına göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($P < 0.05$).

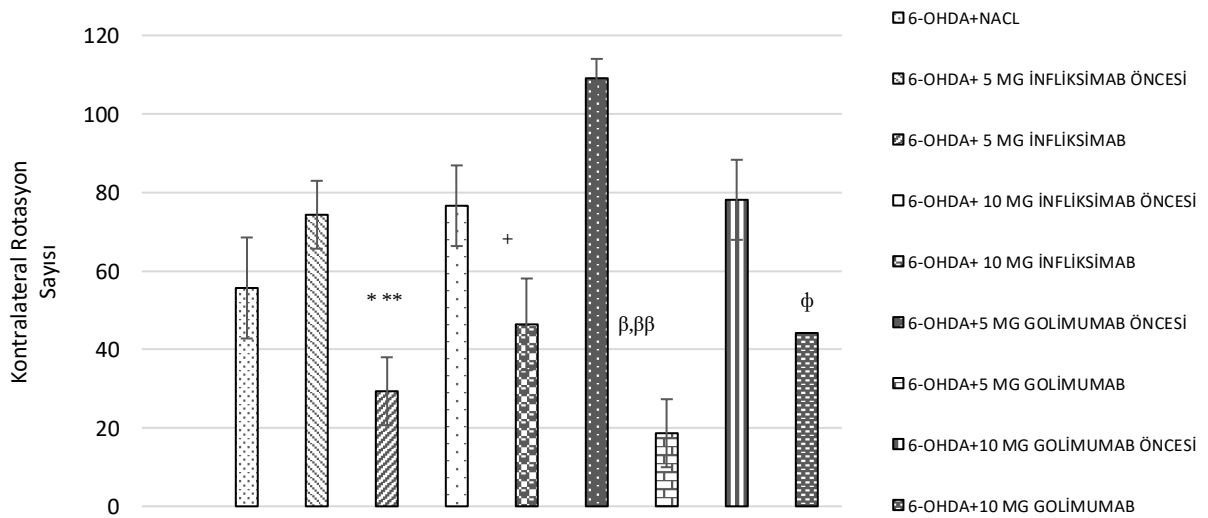
10 mg/kg infliksimab ve 10 mg/kg golimumab uygulanan ratların kontralateral rotasyon sayıları 6-OHDA grubuna oranla istatistiksel olarak azalmıştır ($P < 0.05$). Golimumab ve infliksimab uygulanan ratlar için yapılan apomorfin testleri düşük dozlardaki ilaç

uygulamalarının yüksek dozlara oranla dopaminerjik yollarda daha iyi iyileşme sağladığını gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Ratlarda parkinson hastalığı modeli oluşturulduktan sonra yapılan apomorfın testi sonucu kontralateral rotasyon sayıları ve 4 haftalık ilaç uygulaması sonrası yapılan apomorfın testi sonundaki kontralateral rotasyon sayıları.

GRUP	N	KONTRALATERAL ROTASYON SAYISI
Kontrol grubu(6-OHDA ve serum fizyolojik uygulama)	11	55,64±8,72
İnflksimab 5 mg/kg ilaç uygulama öncesi	10	74,30±12,87
İnflksimab 5 mg/kg ilaç uygulama sonrası	6	29,33±8,55 *,**
İnflksimab 10 mg/kg ilaç uygulama öncesi	10	76,60±8,65
İnflksimab 10 mg/kg ilaç uygulama sonrası	8	46,37±10,28 ⁺
Golimumab 5 mg/kg ilaç uygulama öncesi	10	109,10±11,69
Golimumab 5 mg/kg ilaç uygulama sonrası	8	18,63±4,92 ^{β,ββ}
Golimumab 10 mg/kg ilaç uygulama öncesi	9	78,11±8,67
Golimumab 10 mg/kg ilaç uygulama sonrası	6	44,17±10,20 ^φ

* P<0.05 6-OHDA+serum fizyolojik uygulamasına göre; ** P<0.004 inflksimab 5 mg/kg ilaç uygulaması öncesine göre; ⁺ P<0.035 inflksimab 10 mg/kg ilaç uygulaması öncesine göre; ^β P<0.009 6-OHDA+serum fizyolojik uygulamasına göre; ^{ββ} P<0.0001 golimumab 5 mg/kg ilaç uygulaması öncesine göre; ^φ P<0.033 golimumab 10 mg/kg ilaç uygulaması öncesine göre.



Şekil 4.1. Apomorfın testi sonuçları

4.1.4. Tutunma kapasitesi testi

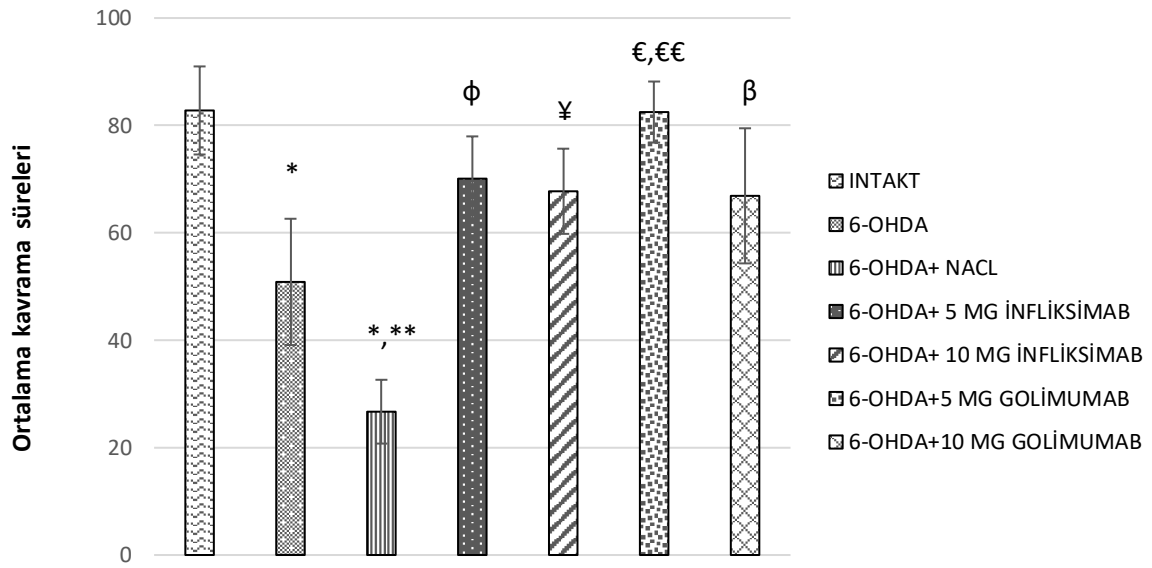
Bu test deney hayvanlarının ön ve ekstremiteler kas gücünü ölçmek için uygulanmıştır. Laboratuvar ortamında yapılan ve zeminden 200 cm yüksekliğe sabitlenmiş kafes telleri altında yapılan testte intakt hayvanların askıda kalma süresi ile parkinson hastalık modeli oluşturulmuş (6-OHDA grubu) hayvanlar arasında askıda kalma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmuştur.

Çalışma devamında 4 hafta boyunca golimumab ve infliksimab 5 mg/kg dozunda uygulanmış ve test tekrarlanmıştır. Sonuç olarak ilaç uygulama sonunda asılı kalma sürelerinin uzadığı görüldü. İnfiksimab ve golimumab 5 mg/kg dozunda parkinson hastası ratlarda ekstremitelerinin kullanımında iyileşme sağlamıştır. Golimumab ve infliksimab 10 mg/kg dozlarında da yine kavrama kapasitelerinde artış görüldü fakat düşük dozlardaki uygulamalar kavrama kapasitesinde daha yüksek artış sağlamıştır.

Tablo 4.2. İntakt gruba, sadece 6-OHDA ve serum fizyolojik uygulanmış gruba ve TNF-alfa inhibitörleri verilmiş gruplara yapılan kavrama kapasitesi testi.

Grup	N	Ortalama kavrama süreleri(saniye)
İntakt grup	6	82,79±8,20
6-OHDA uygulamadan 15 gün sonrası	9	50,86±11,76 *
Kontrol grubu(6-OHDA ve %0.9 NaCl uygulama)	16	26,69±5,94 **,***
İnfliksimab 5 mg/kg ilaç uygulama sonrası	9	70,09±7,87 ^φ
İnfliksimab 10 mg/kg ilaç uygulama sonrası	7	67,74±7,93 [¥]
Golimumab 5 mg/kg ilaç uygulama sonrası	5	82,49±5,69 [€] , ^{€€}
Golimumab 10 mg/kg ilaç uygulama sonrası	5	66,89±12,58 ^β

* P<0.019 intakt gruba göre; ** P<0.0001 intakta göre; *** P< 0.025 6-OHDA 15 gün sonrasına göre; ^φ P<0.0001 6-OHDA + serum fizyolojik uygulamasına göre; [¥] P< 0.001 6-OHDA + serum fizyolojik uygulamasına göre; [€] P< 0.028 6-OHDA 15 gün sonrasına göre; ^{€€} P< 0.0001 6-OHDA + serum fizyolojik uygulamasına göre; ^β P<0.003 6-OHDA + serum fizyolojik uygulamasına göre.



Şekil 4.2. Tutunma kapasitesi testi sonuçları

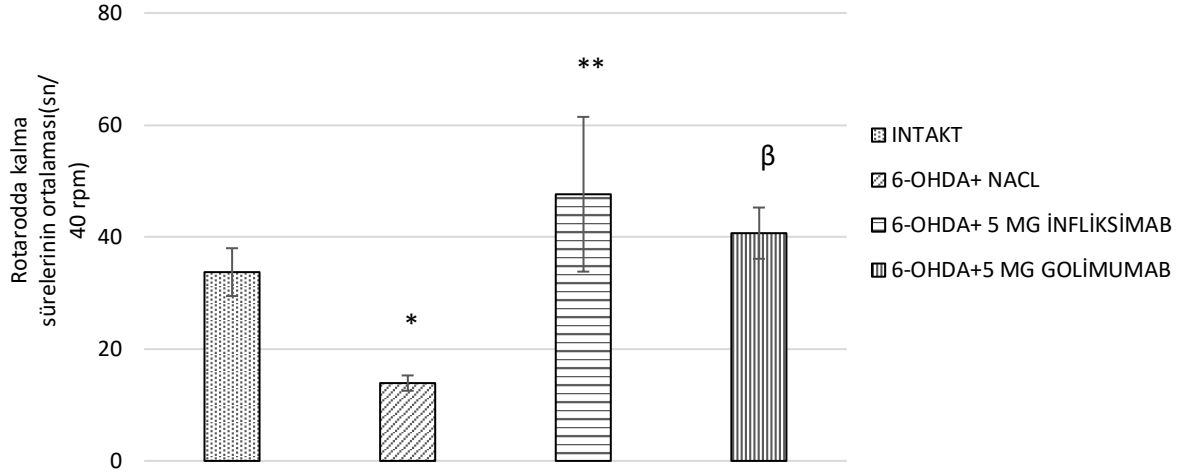
4.1.5. Rotarod testi

Rotarod testi hayvanın dönen bir mil üzerinde motor koordinasyonun sağlamasını değerlendirmek üzere uygulanmıştır. Bu testin sonucunda 5 mg/kg infliksimab ve golimumab uygulanan ratlarda kontrol gruplarına (6-OHDA grubu) göre motor koordinasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir. Anti-TNF alfa ilaç uygulamaları sonrası ratlarda motor koordinasyonlarında iyileşme görülmüştür.

Tablo 4.3. Rotarod testi sonucunda ortalama rotasyon sayıları.

Grup	N	Rotarodda kalma sürelerinin ortalaması(sn/ 40 rpm)
İntakt grup	5	33,72±4,27
6-OHDA + %0.9 NaCl uygulama sonrası	10	13,90±1,37*
İnfliksimab 5 mg/kg ilaç uygulama sonrası	4	47,63±13,82**
Golimumab 5 mg/kg ilaç uygulama sonrası	6	40,68±4,58 ^β

* P<0.01 intakta göre;** P<0.0001 6-OHDA + %0.9 NaCl uygulama sonrasına göre; ^β P<0.001 6-OHDA + %0.9 NaCl uygulama sonrasına göre.



Şekil 4.3. Rotarod testi sonuçları

4.2. Moleküler Bulgular

Elisa analiz yöntemiyle ratlardan alınan substantia nigra dokusunda moleküler çalışmalar yapılmıştır. TH, TNF, IL-6 ve IL-2 seviyeleri ölçüldü.

4.2.1. TH moleküler bulgular

Elisa analiz yöntemiyle ölçülen TH seviyeleri kaydedilmiştir. İntakt grup ile 6-OHDA uygulanan grup arasında optik dansisite ölçümü sonucunda dokudaki miktarlarında anlamında düşüş gözlemlendi, 6-OHDA uygulama sonrası substantia nigra TH miktarı düşmüştür.

İnfliksimab 5 mg/kg dozda dört hafta ilaç uygulaması yapılan ratlardaki TH miktarları, intakt gruplara ve 6-OHDA uygulanan gruptaki ratlara göre daha yüksek bulunmuştur. İnfliksimab 10 mg/kg dozunun 4 hafta boyunca uygulandığı ratlarda intakt, 6-OHDA uygulanan ve 5 mg/kg dozunda infliksimab verilen ratlara göre TH miktarının arttığı gözlemlenmiştir.

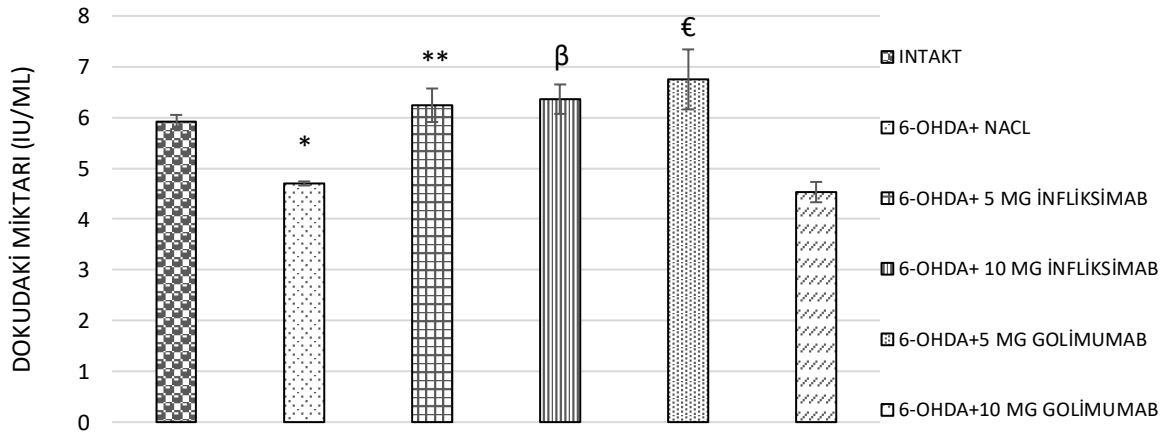
Golimumab 5 mg/kg dozunda 4 hafta boyunca ilaç uygulanan ratlardaki TH miktarındaki artış ise intakt ve sadece 6-OHDA uygulanan kontrol grubundaki ratlara göre anlamlı miktarda artmıştır. Golimumab 10 mg/kg dozunda ilaç verilen ratlarda ise intakt ve sadece 6-OHDA uygulanan gruplara göre anlamlı bir artış görülmemiş aksine düşüş gözlemlenmiştir.

Golimumab 5 mg/kg ve infliksimab 5 mg/kg dozlarında ilaç uygulanan ratlardaki TH miktarı, aynı ilaçların yüksek dozlarına göre daha yüksek miktarda tespit edilmiştir.

Tablo 4.4. Elisa testi sonucu dokudaki TH miktarı.

GRUP	N	DOKUDAKİ MİKTARI (IU/ML)
İntakt grup	6	5,91±0,14
Kontrol grubu(6-OHDA + 0.9 NaCl uygulama)	8	4,70±0,04*
İnflksimab 5 mg/kg ilaç uygulama sonrası	9	6,24±0,33**
İnflksimab 10 mg/kg ilaç uygulama sonrası	6	6,36±0,29 ^β
Golimumab 5 mg/kg ilaç uygulama sonrası	6	6,75±0,59 ^ε
Golimumab 10 mg/kg ilaç uygulama sonrası	6	4,53±0,20

* P<0.01 intakt gruba göre; ** P<0.0001 6-OHDA + %0.9 NaCl uygulama sonrasına göre; ^β P<0.001 6-OHDA + %0.9 NaCl uygulama sonrasına göre; ^ε P<0.0001 6-OHDA + %0.9 NaCl uygulama sonrasına göre.



Şekil 4.4. Elisa testi sonucu dokudaki TH miktarı.

4.2.2. TNF-alfa moleküler bulgular

Çalışmada sıçanların substantia nigra dokusunda elisa yöntemiyle bakılan TNF-alfa optik dansisitelerinin ölçümü sonucu miktarlarında 6-OHDA uygulanmış grupla intakt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. 6-OHDA uygulanıp ardından 4 hafta boyunca sadece ilaç çözücüsü ip olarak enjekte edilen ratlarda TNF-alfa miktarı önemli ölçüde artmıştır.

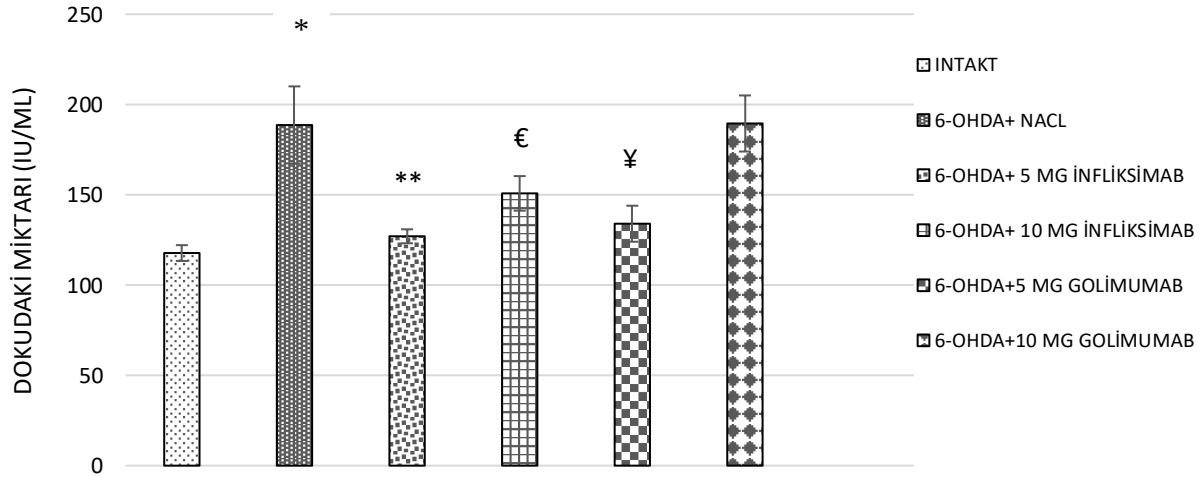
İnflksimab 5 mg/kg dozunda ilaç uygulanan ratlar ile kontrol grubu olan 6-OHDA ilaç çözücüsü uygulanmış ratlar arasında yapılan TNF-alfa sitokinin karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş kaydedilmiştir (p<0,05). İnflksimab 10 mg/kg dozda verilen

sıçanlarda ise TNF-alfa miktarı kontrol grubuna göre düşmüş olmasına karşı infliksimab 5 mg/kg dozuna göre daha yüksek TNF-alfa dansitesi mevcuttur.

Tablo 4.5. Elisa testi sonucu beyin dokusundaki TNF-alfa miktarı.

GRUP	N	DOKUDAKİ MİKTARI (IU/ML)
İntakt grup	6	117,74±4,37
Kontrol grubu(6-OHDA + 0.9 NaCl uygulama)	8	188,61±21,42*
İnfliksimab 5 mg/kg ilaç uygulama sonrası	6	127,02±3,87**
İnfliksimab 10 mg/kg ilaç uygulama sonrası	6	150,78±9,58 [€]
Golimumab 5 mg/kg ilaç uygulama sonrası	5	133,98±9,98 [¥]
Golimumab 10 mg/kg ilaç uygulama sonrası	6	189,49±15,53

* P<0.001 intakt gruba göre; ** P<0.003 6-OHDA + %0.9 NaCl uygulama sonrasına göre; [€] P<0.05 6-OHDA + %0.9 NaCl uygulama sonrasına göre; [¥] P<0.01 6-OHDA + %0.9 NaCl uygulama sonrasına göre



Şekil 4.5. Elisa testi sonucu beyin dokusundaki TNF-alfa miktarı.

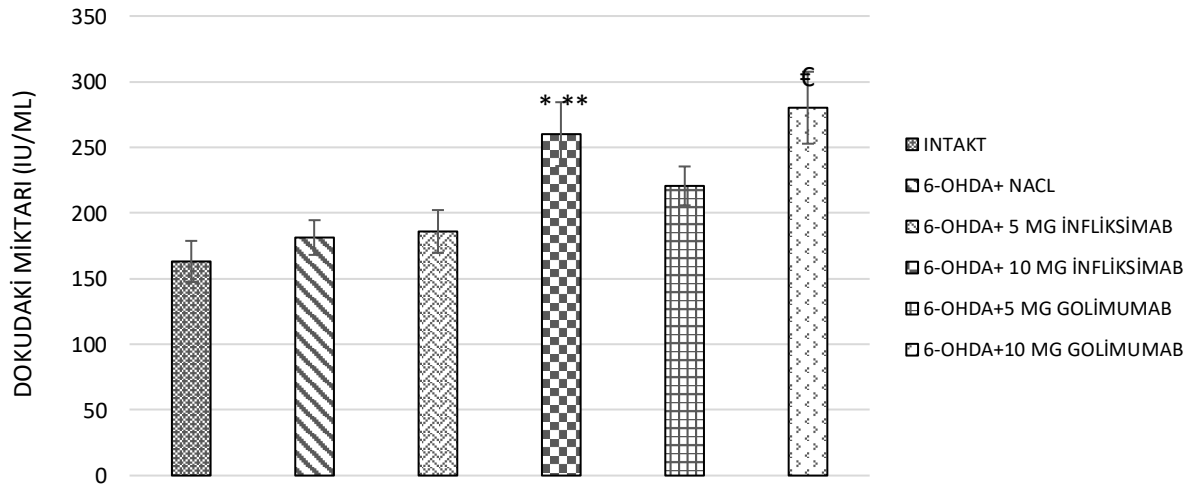
4.2.3. IL-6 moleküler bulguları

IL-6 esas olarak nöronlar ve glial hücreler tarafından salgılanan çok işlevli bir sitokindir. Nöronal gelişim ve farklılaşmada hayati rol oynamaktadır. Sitokin ailesinin bir üyesi olan interlökin-6 (IL-6), inflamatuvar bozuklukların patogeneğinde ve nöral dokuların fizyolojik homeostazında kritik bir rol oynar. Multipl skleroz (MS), Parkinson ve Alzheimer hastalığı gibi derin nöropatolojik değişikliklerin olduğu hastalıklarda striatumda ve beyin omurilik sıvısında IL-6 ekspresyonu artmaktadır (Liu ve ark., 2022).

Tablo 4.6. Elisa testi sonucu beyin dokusundaki IL-6 miktarı.

GRUP	N	DOKUDAKİ MİKTARI (IU/ML)
İntakt grup	7	163,08±15,66
Kontrol grubu(6-OHDA + 0.9 NaCl uygulama)	11	181,29±13,22
İnfliksimab 5 mg/kg ilaç uygulama sonrası	10	185,91±16,30
İnfliksimab 10 mg/kg ilaç uygulama sonrası	6	260,05±24,31* **
Golimumab 5 mg/kg ilaç uygulama sonrası	6	220,62±14,80 ^Y
Golimumab 10 mg/kg ilaç uygulama sonrası	6	280,16±27,41 [€]

* P<0.001 intakt gruba göre; ** P<0.004 6-OHDA + 0.9 NaCl uygulama sonrasına göre; P<0.004 intakta göre; [€] P<0.0001 hem intakta hem de 6-OHDA + 0.9 NaCl uygulama sonrasına göre.



Şekil 4.6. Elisa testi sonucu beyin dokusundaki TNF-alfa miktarı.

4.2.4. IL-2 moleküler bulguları

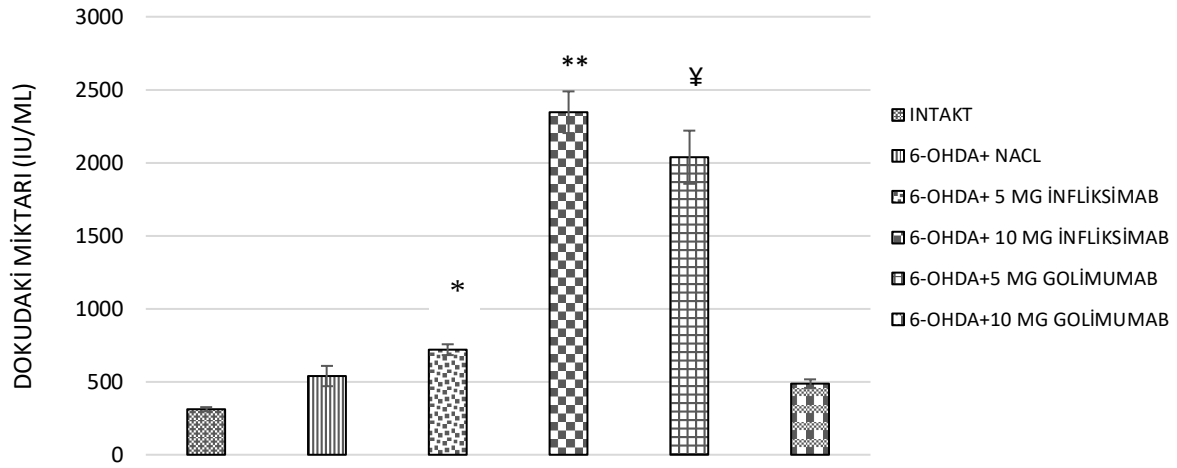
İnterlökin iki nöroinflamasyon sürecinde rol alan bir sitokindir. İki yönlü çalışır, inflamasyonun başladığı süreçte konsantrasyonu düşerken inflamasyonun kronikleştiği dönemde konsantrasyonu artar ve iyileşme sürecine dahil olur. Yaptığımız çalışmada kontrol grubu olan 6-OHDA+ 0.9 NaCl verilen gruba oranla ilaç verdiğimiz gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

İnfliksimab 5 mg/kg, infliksimab 10 mg/kg ve golimumab 5 mg/kg dozlarındaki ilaç uygulamasında istatistiksel olarak miktarı artmıştır.

Tablo 4.7. Elisa testi sonucu beyin dokusundaki IL-2 miktarı.

GRUP	N	DOKUDAKİ MİKTARI (IU/ML)
İntakt grup	5	311,74±14,41
Kontrol grubu(6-OHDA + 0.9 NaCL uygulama)	8	539,10±69,56
İnfliksimab 5 mg/kg ilaç uygulama sonrası	6	719,68±37,11*
İnfliksimab 10 mg/kg ilaç uygulama sonrası	6	2345,98±142,75**
Golimumab 5 mg/kg ilaç uygulama sonrası	6	2037,80±182,01 [¥]
Golimumab 10 mg/kg ilaç uygulama sonrası	6	487,08±29,47

* P<0.01 intakt gruba göre; ** P<0.0001 hem intakt gruba göre hem de 6-OHDA+ 0.9 NaCl uygulama sonrasına göre; [¥] P<0.0001 hem intakt gruba göre hem de 6-OHDA+ 0.9 NaCl uygulama sonrasına göre.



Şekil 4.7. IL-2 Elisa testi sonucu beyin dokusundaki miktarı



5. TARTIŞMA

Parkinson hastalığı modeli oluşturmak ve farklı etkin madde uygulamaları test etmek amacıyla deney hayvanları modelleri kullanılmaktadır. Bu modellemeler tedaviye yaklaşımların temelini oluşturmaktadır. Parkinson hastalık modeli oluşturmak için birçok nörotoksin kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları daha çok farelerde tercih edilen MPTP, rotenon, maneb ve sıçanlarda en çok tercih edilen 6-OHDA'dır. Bu toksinlerin tamamı dopaminerjik sisteme etki ederek katekolaminerjik sinir uçlarını harap etmekte ve dopamin sentezini bozmaktadırlar. 6-OHDA sterotaksik yöntemle uygulandığında hem serotonerjik hem noradernerjik sisteme etki ederek nöron kaybına neden olmaktadır. Reaktif oksijen türleri aracılı sitotoksisteye neden olur ve insan Parkinson hastalığına bu yönden çok benzediği için birçok ilacın etkisinin incelenmesinde de iyi bir model oluşturmaktadır (Tieu, 2011; Van der Staay, 2009). Çalışmada 6-OHDA kullanılarak parkinson hastalığı modeli oluşturulmasının nedeni en çok tercih edilen yöntemlerden biri olmasıdır. İnfliksimab ve golimumab adlı anti TNF-alfa inhibitörlerinin etkinliği açısından en güvenilir model olarak belirlenmiştir.

Parkinson hastalığı mekanizmaları tam olarak açıklanamayan bir nörodejerenatif bir hastalıktır. Parkinson hastalığı daha çok yaşlı popülasyonda görülmektedir. Yaşlı insan popülasyonunun artmasıyla birlikte tedavisine yönelik çalışmalar artmıştır. Günümüzde nöroinflamasyonun azaltılmasına yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmada da tümör nekroz alfa inhibitörlerinin nöroinflamasyon üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Apomorfine kullanarak kontralateral rotasyon davranış testi parkinson hastalığı modelinin teyit edilmesi için en sık kullanılan davranış testidir. Sağ beyinde oluşturulan tek taraflı lezyon modeliyle rotasyonel hareketleri görüp parkinson hastalığı modelinin oluştuğunu teyit edilmiştir. Presinaptik uçlarda oluşturulan harabiyet ile dopamin salgılanması azalmaktadır.

Parkinson hastalığında substantia nigra'da gözlenen aktive olmuş glial hücreler, sitokinler gibi toksik maddelerin üretimini artırarak sinir hücresi apoptozına neden olmaktadır. Bu bileşikler arasında tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), hücre ölümünü tetikleyebildiği için önemli bir yere sahiptir. Parkinson hastalarının substantia nigralarında TNF-immünoreaktif glial hücreler saptanmıştır. TNF faktörünün, Parkinson hastalığında meydana gelen dejeneratif süreçlere, en azından reaktif bir gliozise neden olan birincil bir yoldan sonra katılabileceğini düşündürmektedir (Boka ve ark., 1994).

Parkinson hastalarında çeşitli inflamatuvar durumlar görülür ve bazı inflamasyon süreçlerin hastalığın başlangıcını tetiklediği düşünülmektedir. Bu aynı zamanda dopaminerjik nöronların dejenerasyonunu artıran periferik inflamasyonu da açıklamaktadır. Yapılan birçok hayvan modellerinde gözlemlenmiştir, klinik çalışmalar da bu yöne işaret etmektedir. Diğer birçok nörolojik hastalıkta olduğu gibi artmış TNF ve sTNF (R1) seviyeleri, Parkinson hastalarının BOS ve dokularında ve ayrıca post-mortem beyin dokusunda belirgindir. Bazı araştırmacılara göre serumda bulunan TNF seviyeleri hastalık şiddeti ile doğru orantılıdır. TNF'nin etkileri sadece bulunduğu bölgeye bağlı değil, aynı zamanda doza bağlıdır: substantia nigra'daki düşük TNF konsantrasyonları, 6-OHDA tarafından indüklenen nigrostriatal nörodejenerasyonu azaltarak farelerde nöroprotektif etkilere aracılık eder, ancak düşük TNF seviyelerinin kronik ekspresyonu sonunda dopaminerjik hücre ölümüne ve fonksiyonel olarak akineziye yol açmaktadır. Tersine, yüksek TNF seviyeleri, gliosis ve inflamasyonun eşlik ettiği nöronal hücre kaybını indüklemektedir (Steeland ve ark., 2018).

İdiyopatik parkinson hastalığı ve şiddetli romatoid artriti olan 52 yaşındaki erkek hasta, bir yıllık giderek kötüleşen ekstremitte parestezi öyküsü ile kliniğe başvurmuştur. Hastanın yürüyüşünde aksamalar, el ve ayaklarda uyuşmalar, karıncalanmalar görülmüştür. Hastanın yapılan sinir iletimi testlerinde ise distal edinilmiş demiyelinizan simetrik (DADS) nöropati ile uyumlu distal demiyelinizasyonlu edinilmiş bir periferik nöropatisi olduğu saptanmıştır. Adalimumab tedavisinden kaynaklı nöropatinin olduğu düşünülmüştür. Hastanın ailesinde romatoid artrit öyküsü vardır. İki senedir tedavi görmektedir. Adalimumabın kesilmesinden bir ay sonra, ekstremitte parestezi tamamen düzelmiş ve hasta normal bir yürümeye başlamıştır. Demiyelinizan bozukluklar nadiren anti-TNF- α ajanlarının komplikasyonları olarak ortaya çıkabilmektedir (McGinty ve ark., 2015).

Adalimumab, etanersept ve infliksimab gibi antitümör nekroz faktörü (TNF)- α tedavileri, romatoid artrit, ankilozan spondilit, sedef hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisini önemli ölçüde ilerletmiştir. Yaygın olarak bilinen yan etkiler enfeksiyonlar, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Demiyelinizasyon gibi nörolojik yan etkilerin nadir olduğu düşünülür, ancak yeterince vaka bildirilmemiştir. Anti-TNF- α ajanları ile ilişkili demiyelinizasyonun periferik sinir sisteminden ziyade merkezi sinir sistemini etkilediği daha yaygın olarak bildirilmiştir. Adalimumabdan daha sık infliksimab veya etanersept kullanımını takiben ortaya çıkmaktadır (McGinty ve ark., 2015).

Adalimumab ile tedavisi durdurulmuş ve romatoid artrit tedavisi için bir antiinterlökin-6 ajanı olan tokilizumab ile değiştirilmiştir. Bunun sonucunda hastanın idiyopatik parkinson hastalığı bulgularının düzeldiği bildirilmiştir. Bu vaka adalimumabın parkinsonizm bulgularının yer aldığı bildirilen ilk vakadır. Anti-TNF- α tedavilerinin demiyelinizan bozuklukların gelişimindeki potansiyel rolü ve anti-TNF- α 'nın kesilmesiyle demiyelinizasyonun tersine çevrilebileceği veya durdurulabileceği düşünüldüğünde, anti-TNF- α tedavilerinin giderek yaygınlaşan kullanımının hasta için önemli etkileri vardır (McGinty ve ark., 2015).

Henriksen ve ark. (2016) yılında yaptıkları bir çalışmada infliksimab (Remicade) tedavisine başladıktan sonra parkinsonizm gelişen Crohn hastalığı olan 64 yaşında bir erkek hastayı vaka etmişlerdir. Hastanın 30 yıllık Crohn hastalığı öyküsü vardır. Birçok cerrahi işlem geçiren hasta, son on yılda ise metotreksat ile tedavi görmüştür. Son iki yılda ise şiddetli karın ağrısı ile kanda artan kalprotektin düzeylerinin gösterdiği agresif bir klinik tabloya dönüşmüştür. İleoçekal valfde daralmanın cerrahi rezeksiyonu ile rahatlama sağlanamamıştır. Daha sonra tedaviye infliksimab (Remicade) eklenmiştir. Dört kez hastaya intravenöz olarak tek doz 400 mg infliksimab tedavisi uygulanmıştır. Tedavide haftada bir kez 20 mg oral metotreksat, haftada bir kez 5 mg folik asit, günde 1 mg vitamin B12 ve günde bir kez bir multivitamin tableti kullanılmaya devam edilmiştir. İnfliksimabın nörolojik yan etkileri, tedaviye başladıktan 3 gün sonra başlamıştır. Sol bacadaki istirahat tremoru başlamış ve takip eden aylarda kademeli olarak arttığı görülmüştür. Semptomlar ilerleyince ve sağ bacağın yanı sıra iki eli de etkilemiştir. İnfliksimab tedavisinin kesilmesinden sonra, hastada istirahat tremorunda kademeli bir iyileşme yaşanmıştır (Henriksen ve ark., 2016).

İnfliksimab, tümör nekroz faktörü a'yı (TNF-a) hedef alan ve böylece fonksiyonel aktivitesini inhibe eden monoklonal bir insan antikorudur. Plazma yarı ömrü 8-9 gündür. Kesin eliminasyon yolları henüz net olarak belirlenmemiştir. Bununla birlikte idrarda metabolize edilmemiş infliksimab saptanmamıştır. Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) substratlarının plazma konsantrasyonlarının infliksimab ile birlikte uygulandığında değiştiğine dair veriler vardır (Henriksen ve ark., 2016).

Günümüzde parkinsonizm ve infliksimab arasındaki ilişki tam olarak kanıtlanmamıştır. Farklı bir vakada 72 yaşındaki kadın romatoid artrit hastasında infliksimab kullanımı sonrası rijidite ve sağ bacak tremoru görülmüş ve neden olarak infliksimab tedavisi gösterilmiştir. Fakat infliksimabın parkinsonizme neden olduğu ya da altta yatan parkinson hastalığının ortaya

çıkmasını sağladığı veya hastalığı hızlandırıp hızlandıramayacağı konusunda net bir kanıt bulunmamaktadır (Henriksen ve ark., 2016).

Parkinson hastalığında dopaminerjik nöronların kaybını tetikleyen veya buna katkıda bulunan mekanizmalar belirsiz ve tartışmalıdır. Parkinson hastalarının BOS ve post-mortem beyinlerinde ve parkinsonun hayvan modellerinde yüksek tümör nekroz faktörü (TNF) seviyeleri, bu proinflamatuvar sitokini hastalığın patofizyolojisindeki önemini gösterirken, parkinson hastalığında dopaminerjik nöronlarının kaybına aracılık etmede TNF'nin rolü açıkça gösterilmemiştir. McCoy ve arkadaşları, ratlar üzerinde 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada çözünür formdaki anti TNF ilaçlarının TNF faktörü üzerinde blokaj etkisini inceleyip bu blokojla dopaminerjik nöronlarının kaybının önlendiğini göstermişlerdir (McCoy ve ark., 2006).

Barnum ve ark. (2014) yılında çözünür anti TNF solüsyonu ile sıçanlar üzerinde çalışma yapmışlardır. Bu çalışmadaki veriler, XPro®1595'in (çözünür anti TNF) periferik uygulamasının beyne girebileceğini ve nöroinflamasyonu önemli ölçüde azaltılabileceğini göstermektedir. Nigral dopaminerjik nöron ölümünü azaltmak için inflamasyonun nöronal ölümde merkezi bir rol oynadığı hastalığın seyri sırasında XPro®1595'in erken verilmesi önemli olduğu gösterilmiştir. İnflamasyonun hastalık sürecinde erken veya daha sonra XPro®1595 tarafından azaltılabilmesi, bu ilacın, inflamatuvar bir bileşene sahip olabilen Parkinson hastalığı ile ilişkili rahatsızlıkların tedavisinde potansiyel faydasını göstermiştir. Aslında, XPro®1595, inflamasyonun multipl skleroz dahil olmak üzere hastalık sürecinin bir parçası olduğu diğer hastalık modellerinde etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle inflamasyonun patolojinin bir parçası olduğu durumlarda XPro®1595, periferik olarak uygulandığında terapötik olarak etkili olabileceği görülmüştür. Çeşitli klinik öncesi parkinson hastalığı modelleri, farklı türler ve farklı uygulama yolları kullanarak nigral dopaminerjik nöron ölümünü tekrarlanabilir şekilde zayıflatılmıştır. Bulgular XPro®1595'in motor öncesi veya yeni teşhis edilmiş parkinson hastalarında klinik bir çalışmanın yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır (Barnum ve ark.,2014).

Proinflamatuvar sitokin, tümör nekroz faktörü (TNF)- α 'nın ekspresyonu, Parkinson hastalarında substantia nigralarındaki glial hücrelerle bağlantılı bulunmuştur. Parkinson hastalığında TNF- α 'nın potansiyel rolünü belirlemek için dopaminerjik nörotoksin olan 1-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropiridin (MPTP) etkilerini incelenmiştir. Parkinson hastalığı olan, TNF reseptörlerinden yoksun transgenik fareler ve vahşi tip (+/+) farelere MPTP,

uygulanmıştır. Dopaminerjik veriler ve reaktif gliozisin kaybından önce, striatumda zamana bağlı bir TNF- α ekspresyonu ile sonuçlandırılmıştır. Her iki TNF reseptörü (TNFR-DKO) için homozigot mutant alelleri taşıyan, ancak bireysel reseptörleri olmayan transgenik fareler, MPTP'nin dopaminerjik nörotoksitesine karşı tamamen korunmuştur. Veriler, proinflatuar sitokin TNF- α 'nın dopaminerjik nörodejenerasyonun zorunlu bir bileşeni olduğunu göstermektedir. Ayrıca TNF- α ağırlıklı olarak mikroglia ve astrositler tarafından sentezlendiğinden, bulgular glial hücrelerin MPTP'nin neden olduğu nörotoksiteye katılımını işaret etmektedir. Ayrıca TNF- α ağırlıklı olarak mikroglia ve astrositler tarafından sentezlendiğinden, bulgularımız glial hücrelerin MPTP'nin nörotoksiteye neden olduğunu göstermektedir. Parkinson hastalığı etyopatogenezinin altında benzer mekanizmalar olabilmektedir (Sriram ve ark., 2002).

Pentoksifilin, TNF-alfa gen transkripsiyonunu azaltan, sitokin/kemokin yollarındaki çoklu basamakları doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen ve inflamatuvar koşullarda faydalı immünomodülatör etkiler uygulayan, seçici olmayan bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. Parkinson nigrostriatal dopaminerjik bölgelerde tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) dahil olmak üzere spesifik sitokinlerin artan seviyelerinin kanıtı, Parkinson hastalığının aynı zamanda sitokinlerin artan sentez ve proinflatuar destekleyen immünolojik tepkilerin bir sonucu olduğuna işaret etmektedir. Sitokinler, TNF-alfa olarak, merkezi sinir sistemi ve bağışıklık sistemi etkileşimlerinin düzenlenmesinde rol oynar ve ayrıca vücuttaki bağışıklık yanıtlarının koordinasyonu için önemlidir. Merkezi sinir sisteminde sitokinler ve kemokinler nöromodülatör olarak işlev görür ve nörogelişim, nöroinflamasyon ve sinaptik iletimi düzenlerler. Ayrıca yapılan bir çalışma, farelerde travmatik beyin hasarı modelinde TNF-alfa sentezinin düşürülmesinin nöronal hücre kaybını ve bilişsel bozuklukları iyileştirdiğini göstermiştir (Neves ve ark., 2015).

Klinik bulgularında bradikinezi, hipokinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postural instabilite ile teşhis edilen kronik nörodejeneratif hastalıkların başında Parkinson hastalığı gelmektedir. Motor bulguları, striatumda dopamin (DA) eksikliğini nedeni, substantia nigra pars kompakta'daki (SNpc) dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna ve kaybına bağlamaktadır. Ayrıca Parkinson hastalığının klinik tanısı, dopamin eksikliği ile ilgili özelliklerin tanımlanmasına dayamaktadır. Bununla birlikte, en yaygın ve kalıcı semptomlardan biri olan bilişsel işlev bozukluğu ve depresyon da dahil olmak üzere dopaminerjik ve motor

olmayan semptomlar bazen daha erken evresinde fark edilmesiyle ve neredeyse kaçınılmaz olarak hastalığın ilerlemesiyle birlikte ortaya çıkmaktadır (Neves ve ark., 2015).

6-OHDA lezyonunun parkinson hastalığı modelinde, pentoksifilin gibi seçici olmayan bir adenosin antagonisti olan kafeinin striatal dopaminerjik kaybını ve TNF-alfa ve IL-1 beta gibi proinflamatuvar sitokinleri azalttığını görülmüştür. Pentoksifilin, fosfodiesteraz (PDE) aktivitesini inhibe ederek inflamasyonu azaltmaktadır. PDE'ler, cAMP ve cGMP gibi siklik nükleotitlerin parçalanmasından sorumludur. Böylece, PDE'lerin inhibisyonu, nörodejeneratif olanlar da dahil olmak üzere tedavisi için bir hedef haline gelmiştir. Ek olarak, pentoksifilin, mRNA düzeyinde nitrik oksit (NO) üretimini azaltmış ve NO sentazı inhibe etmiştir. Pentoksifilin tarafından NO baskılanması, Camp seviyelerine artırmış ve bu etkiler NO aracılı inflamasyonda etkilidir. Şu anda, parkinson hastalığının ilerlemesini yavaşlatabilecek veya durdurabilecek ya da etkilenen beyin bölgelerini yeniden oluşturabilecek hiçbir tedavi mevcut değildir. Pentoksifilinin, antiinflamatuvar etkisi vardır ve nöroinflamasyon, nöroproteksiyon için önemli bir hedef olarak kabul edilebilmektedir. Bu nedenle, çalışmanın hedefleri, sıçanlarda bir global beyin iskemisi modelinde daha önce gösterildiği gibi pentoksifilinin nöroprotektif etkilerini desteklemektedir. Ayrıca pentoksifilin tarafından inhibe edilen proinflamatuvar bir sitokin olan TNF-alfa, nöroinflamasyon ve eksitotoksosite arasında bağlantı sağlamaktadır. Pentoksifilin, parkinson hastalığında mevcut olan nöroinflamasyon ve oksidatif stres ile ilgili adımları engelleyerek etki etmektedir. Astrositler TNF-alfa üretebilse de, diğer faktörlerin yanı sıra, mikroglia, nöroinflamasyon sırasında bu sitokinin ana kaynağıdır. Ayrıca INF-gama, mikroglia'da TNF-alfa gen ekspresyonunun güçlü bir indükleyicisidir (Neves ve ark., 2015).

PH'nin klinik tanısı çoğunlukla yalnızca ileri hastalık evrelerinde ortaya çıkabilen klinik semptomlara dayanılarak konur ve bu nedenle erken evrelerde terapötik müdahaleyi imkansız kılar. Biyobelirteçler, PH'nin erken aşamada tespit edilmesinin yanı sıra hastalığın ilerlemesinin ve tedavi yanıtlarının izlenmesi açısından da önemlidir. Yapılan son çalışmalar sonucunda BOS'ta IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10 ve TNF-Alfa seviyelerinin ölçülmesi parkinson hastalığında biyobelirteç olarak kullanılmaktadır.

IL-2 seviyeleri Parkinson hastalarının striatumunda yüksektir. Yapılan çalışmada Parkinson hastalarının serum IL-2 düzeyleri kontrol katılımcılarına göre daha yüksektir olduğu gözlemlenmiş olup; yüksek olan serum IL-2 seviyeleri antiparkinson ilaçlarla tedaviyle azaltılabilir(Liu ve ark., 2022).

IL-6, esas olarak nöronlar ve glial hücreler tarafından salgılanan çok işlevli bir sitokindir ve nöronal gelişim ve farklılaşmada hayati bir rol oynar . Yaralanma sonrasında nöronal hayatta kalmayı tetikler ancak aynı zamanda nörodejeneratif hastalıklarda nöron ölümüne de neden olur. IL-6 seviyeleri Parkinson hastalarının striatumunda, BOS'unda ve serumunda yükselmiştir ve bunun sebebi nöroinflamasyondur(Liu ve ark., 2022). Lindqvist ve arkadaşları parkinson hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, Parkinson hastalarının serum düzeylerindeki IL-6 seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu yüksek seviyenin Parkinson hastalarında motor olmayan semptomlarla ilişki olduğu gösterilmiştir. BOS ve serumdaki IL-6, IL-2 ve TNF-Alfa seviyeleri daha yüksek olup antiparkinson ilaçlarla düşürülebilmektedir(Lindqvist ve ark., 2012).

TNF-alfa sitokini Parkinson hastalarındaki nöroinflamasyon sürecinde C5a reseptörünü bloke eder, endotelial hasara neden olmaktadır. Nöroinflamasyon uzun süreli devam ettiği durumlarda nörodejenerasyon meydana geldiğinde ise NF-Kb aktivasyonunu sağlayarak, nöronlarda bulunan büyüme faktörünü yavaşlatmaktadır. TNF- α beyindeki major formu teşkil etmekte ve nöron, mikroglia, oligodendrosit, endotelial ve astrosit hücrelerden salgılanmaktadır. TNF- α çeşitli immün süreçlerin patogenezinde rol oynayan bir sitokindir ve nöronlarda programlanmış hücre ölümünü tetiklemektedir. Parkinson hastalarının sistemik dolaşımdaki TNF santral sinir sistemine geçerek santral etkilere neden olabilmektedir. TNF-alfa 'nın etkisini ortada kaldıran, spesifik inhibitörler ya da immünsupresif ajanların kullanıldığı in vivo deneyler; bu sitokinin etkisini nörolojik sonuçların düzelmesi, nöronal ölümün ve KBB disfonksiyonunun azalmasını göstererek desteklemiştir (Demir ve ark., 2012). İnfliksımab ve golimumab 5 mg/kg dozlarında parkinson hastası sıçanlarda TNF-alfa miktarını düşürerek nöroinflamasyon sürecini yavaşlatmıştır. Nöroinflamasyon sürecinin yavaşlamasıyla birlikte nörodejenerasyon azalmış olup Parkinson hastalığı modeli olan sıçanlarda iyileşme gözlemlenmiş ve hastalığın ilerlemesi yavaşlatılmıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Parkinson hastalığı (PH), motor ve non-motor bulguların görüldüğü beynin birçok dokusunda dopaminerjik reseptörlerin hasarı sonucu dopamin eksikliği ile ilişkili ilerleyici bir hastalıktır. PH'nin altında yatan mekanizma tam olarak bilinmese de pek çok sistemin etkileniyor olması dolayısıyla elde olan bulgulardan yola çıkarak hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılabilmesi ya da durdurulabilmesi, semptomların azaltılması ya da yok edilmesi için yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi oldukça önemlidir.

Farmakolojik tedavide çeşitli ilaçlar ile sağlanan semptomatik tedavi hastaların yaşam kalitesini sınırlı bir süre düzeltebilmektedir. Öte yandan hastalığın ilerleyişi ile birlikte gözlenen nöron ölümünü engelleyebilecek olası nöroprotektif tedaviler hastaların hem yaşam süresini hem de kalitesini arttıracaktır.

Yapılan çeşitli çalışmalar sonucu Parkinson hastalarında beyinde artmış sitokin TNF, IL6 ve IL2 konsantrasyonunun olduğu görülmüştür. Yaptığımız çalışmada çeşitli TNF- alfa reseptörlerinin bloklanması sonucunda striatum dokusunda nöroinflamasyonun durdurulabileceği gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar aynı zamanda TNF inhibitörlerinin TNF konsantrasyonunu azalmasıyla hastalarda nöroinflamasyona engel olabileceğini kanıtlamıştır. Parkinson hastalığında nöroinflamasyonun azalmasıyla, hastalığın ilerlemesinin durdurulabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda nöroinflamasyon sürecinde görev alan stokinlerin azalmasıyla birlikte iyileşme sağlanabileceği ortaya konmuştur. TNF-alfa inhibitörleri verilen Parkinson hastalık modeli oluşturulmuş sıçanlarda motor aktiviterinde de düzelmeler meydana gelmiştir. İlaç tedavisi uygulanan hayvanlarda yapılan motor aktivite testleri sonucuna göre askıda kalma süresi uzayan hayvanlar ön ve arka ekstremitelerini tekrar sağlıklı kullanabilmişlerdir.

Yapılabilecek yeni çalışmalarda farklı TNF-alfa reseptörleri kullanılabilir, örneklem sayısı artırılabilir ve daha uzun süreli tedavilerle farklı dozlar uygulanabilir.



7. KAYNAKLAR

- Aarsland, D., Brønnick, K., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., Alves, G., & Norwegian ParkWest Study Group (2009). Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*, 72(13), 1121–1126. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000338632.00552.cb>
- Aarsland, D., Kvaløy, J. T., Andersen, K., Larsen, J. P., Tang, M. X., Lolk, A., Kragh-Sørensen, P., & Marder, K. (2007). The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *Journal of neurology*, 254(1), 38–45. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0234-8>
- Akbayır, E. , Şen, M. , Ay, U. , Şenyer, S. , Tüzün, E. & Küçükali, C. İ. (2017). Parkinson Hastalığının Etyopatogenezi . Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi , 7 (13) , 1-23 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/iudtaed/issue/32274/358166>
- Angot, E., Steiner, J. A., Hansen, C., Li, J. Y., & Brundin, P. (2010). Are synucleinopathies prion-like disorders?. *The Lancet. Neurology*, 9(11), 1128–1138. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70213-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70213-1)
- 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/jfpanu.519964>
- Barnum, C.J., Chen, X., & Chung, J. (2014). Peripheral administration of the selective inhibitor of soluble Tumor Necrosis Factor (TNF) XPro®1595 attenuates nigral cell loss and glial activation in 6-OHDA hemiparkinsonian rats. *J Parkinson Dis*, 4 (3), 349-360. <https://doi.org/10.3233/JPD-140410>
- Beal M. F. (1998). Excitotoxicity and nitric oxide in Parkinson's disease pathogenesis. *Annals of neurology*, 44(3 Suppl 1), S110–S114. <https://doi.org/10.1002/ana.410440716>
- Berardelli, A., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., & Hallett, M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 124 (Pt 11), 2131–2146. <https://doi.org/10.1093/brain/124.11.2131>
- Boka, G., Anglade, P., Wallach, D., Javoy-Agid, F., Agid, Y., & Hirsch, E.C. (1994). Immunocytochemical analysis of tumor necrosis factor and its receptors in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 172 (1-2), 151-4. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90684-x](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90684-x)
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & 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)
- Broussolle, E., Krack, P., Thobois, S., Xie-Brustolin, J., Pollak, P., & Goetz, C. G. (2007). Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 22(7), 909–914. <https://doi.org/10.1002/mds.21484>
- Carbone, M., Ly, B. H., Dodson, R. F., Pagano, I., Morris, P. T., Dogan, U. A., Gazdar, A. F., Pass, H. I., & Yang, H. (2012). Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. *Journal of cellular physiology*, 227(1), 44–58. <https://doi.org/10.1002/jcp.22724>
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., Schapira, A. H., & National Institute for Clinical Excellence (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet. Neurology*, 5(3), 235–245. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8)
- 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>
- Çakmur, R. (2003). Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. *Türkiye klinikleri Nöroloji Dergisi*, 15-17.
- Çınar, E., Çakmaklı, G.Y., & Cahide, B. (2019). Neuroprotective Treatments in Parkinson's Disease. *Turk J Neurol*, 25, 189-197. <https://doi.org/10.4274/tnd.2019.01205>
- Dantzer R. (2001). Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933, 222–234. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05827.x>
- DeMaagd, G., & Philip, A. (2015). Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, 40(8), 504–532.

- Dickson, D.W. (2012). Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2 (8), a009258. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009258>
- 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>
- Fahn, S. (2018). The 200-year journey of Parkinson disease: Reflecting on the past and looking towards the future. *Parkinsonism and Related Disorders*, 46, 1-5.
- Fahn, S., & Jankovic, J. (2007). *Principles and practice of movement disorders*. Churchill Livingstone/Elsevier.
- Fearnley, J., & Lees, A.J. (1997). Parkinson's Disease: Neuropathology. In: Watts RL, Koller WC, editors. *Movement Disorders*. New York, McGraw-Hill, 263-78.
- Ferreira-Sánchez, M. D. R., Moreno-Verdú, M., & Cano-de-la-Cuerda, R. (2020). Quantitative Measurement of Rigidity in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 20 (3), 880. <https://doi.org/10.3390/s20030880>
- Gibb, W.R.G., & Lees, A.J. (1988). The relevance of the Lewy body to pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51, 745-752.
- Giladi, N., McDermott, M.P., Fahn, S., Przedborski, S., Jankovic, J., Stern, M., & Tanner, C. (2001). Freezing of gait in PD: Prospective assessment of the DATATOP cohort. *Neurology*, 56, 1712-21.
- Goetz, C.G., Tanner, C.M., & Levy, M. (1986). Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1, 45-9.
- Gülşen Özcan, E. (2020). *Parkinson hastalarında alt ve üst ekstremitte becerilerinin çift görev ile değişiminin incelenmesi*. [Yayımlanmamış yüksek lisans tezi]. Hacettepe Üniversitesi.
- Henchcliffe, C., & Beal, M.F. (2008). Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nat Clin Pract Neurol*, 4, 600-609.
- Henriksen, J.N., & Eriksson, B.O. (2016). Parkinsonism as a side effect of infliximab. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016214802. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214802>
- Hurtig, H. (2000). What is parkinson's disease? Neuropathology, neurochemistry and pathophysiology. In C.H. Adler, & J.E. Ahlskog, (Eds.). *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Humana Press.
- Jankovic, J. (2003). Pathophysiology and clinical assessment of parkinsonian symptoms and signs. In: Pahta R, Lyons KE, Koller WC, eds. *Handbook of Parkinson's Disease, 3rd edition*, Marcel Dekker Inc, New York, 71-107.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79 (4), 368-376.
- Jankovic, J., & Aguilar, L.G. (2008). Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 4, 743-757.
- Jellinger K. A. (2002). Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission. Supplementum*, (62), 347–376. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6139-5_33
- Jellinger, K.A. (2004). Lewy body-related alpha-synucleinopathy in the aged human brain. *J.Neural Transm (Vienna)*, 111, 1219-1235.
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Lang, A.E. (1994). Withdrawal akathisia: Case reports and a proposed classification of chronic akathisia. *Mov Disord*, 9, 188-92.
- Langston J. W. (2006). The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Annals of neurology*, 59(4), 591–596. <https://doi.org/10.1002/ana.20834>
- Liu, T. W., Chen, C. M., & Chang, K. H. (2022). Biomarker of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *International journal of molecular sciences*, 23(8), 4148. <https://doi.org/10.3390/ijms23084148>
- Lindqvist, D., Kaufman, E., Brundin, L., Hall, S., Surova, Y., & Hansson, O. (2012). Non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease - correlations with inflammatory cytokines in serum. *PloS one*, 7(10), e47387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047387>

- McCoy, M.K., Martinez, T.N., Ruhn, K.A., Szymkowski, D.E., Smith, C.G., Botterman, B.R., Tansey, K.E., & Tansey, M.G. (2006). Blocking soluble tumor necrosis factor signaling with dominant-negative tumor necrosis factor inhibitor attenuates loss of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurosci*, 26 (37), 9365-75. doi:10.1523/JNEUROSCI.1504-06.2006.
- McGinty, R.N., McNamara, B., & Moore, H. (2015). DADS neuropathy associated with anti-TNF- α therapy. *BMJ Case Rep*. 2015, bcr2015211781. doi:10.1136/bcr-2015-211781.
- Neves, K.R., Nobre, H.V., Jr, Leal, L.K., de Andrade, G.M., Brito, G.A., & Viana, G.S. (2015). Pentoxifylline neuroprotective effects are possibly related to its anti-inflammatory and TNF Alpha inhibitory properties, in the 6-OHDA model of parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2015:108179. doi: 10.1155/2015/108179.
- Olanow, C.W., Hauser, R.A., Jankovic, J., Langston, W., Lang, A., Poewe, W., Tolosa, E., Stocchi, F., Melamed, E., Eyal, E., & Rascol O. (2008). A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (The ADAGIO study): Rationale, design, and baseline characteristics. *Mov Disord*, 23 (15), 2194-201.
- Özcan, T.A., Özben, S., Hakyemez, H.A., Bedir, M., Akarsu, E.O., Özer, F., Hanoğlu, L., & Bayraktar, G.I. (2012). Does ability to identify odors differ among clinical subtypes of parkinson's disease?. *Türk Nöroloji Dergisi*, 18, 151-4.
- Rajput, A. H., & Birdi, S. (1997). Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 3(4), 175–186. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(97\)00029-1](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(97)00029-1)
- Shahed, J., & Jankovic, J. (2007). Motor symptoms in Parkinson's disease. *Handbook of clinical neurology*, 83, 329–342. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)83013-2](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)83013-2)
- Sriram, K., Matheson, J.M., Benkovic, S.A., Miller, D.B., Luster, M.I., & O'Callaghan, J.P. (2002). Mice deficient in TNF receptors are protected against dopaminergic neurotoxicity: Implications for Parkinson's disease. *The FASEB Journal*, 16.
- Steeland, S., Libert, C., & Vandenbroucke, R.E. (2018). A new venue of TNF targeting. *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (5), 1442. doi:10.3390/ijms19051442.
- Surmeier, D. J., & Sulzer, D. (2013). The pathology roadmap in Parkinson disease. *Prion*, 7(1), 85–91. <https://doi.org/10.4161/pri.23582>
- Şirinocak, P., Tunçay, N. Özçelik, M., Şener, U., & Zorlu, Y. (2009). Parkinson hastalığında motor semptomların başlama tarafı ile kognitif disfonksiyon arasındaki ilişki. *Journal of Neurological Sciences*, 26 (2), 179-84.
- Varfolomeev, E., Goncharov, T., Maecker, H., Zobel, K., Kömüves, L. G., Deshayes, K., & Vucic, D. (2012). Cellular inhibitors of apoptosis are global regulators of NF- κ B and MAPK activation by members of the TNF family of receptors. *Science signaling*, 5 (216), ra22. doi:10.1126/scisignal.2001878.
- Varma, D., & Sen, D. (2015). Role of the unfolded protein response in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 75, 1-26.
- Wallach D. (2018). The Tumor Necrosis Factor Family: Family Conventions and Private Idiosyncrasies. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 10(10), a028431. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028431>
- Yiğit, G., & Arıcıoğlu, F. (2015). Günümüz ve gelecekte parkinson hastalığı için farmakolojik tedavi yaklaşımları. *MÜSBED*, 5 (4), 265-273. doi:10.5455/musbed.20150827011840.



8. EKLER

EK 1: Konüdam Etik Kurul Onay Formu



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Karar Sayısı: 2022 – 024

Karar Tarihi: 06.07.2022

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD'den Doç. Dr. Salim Yalçın İNAN, Ecz. Rûmeysa KÖKER ve Tıbbi Biyoloji ABD'den Dr. Ebru GÜÇLÜ'nün sunduğu **"Sıçanlarda Deneysel Parkinson Hastalık Modelinde TNF-alfa İnhibitörlerinin Rolü"** başlıklı tez projesi 11 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Projede toplam 50 adet sıçan kullanılacağı ve yüksek doz kloral hidrat (600 mg/kg) ile ötanazi edileceği bildirilmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesindeki ilgili maddelerde belirtilen başvuru sahibinin sorumluluktan ve hayvan deneyleri ile ilgili etik ilkeler saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında yönerge ilkelerine uyulduğu ve çalışmanın deneysel kısmını gerçekleştirecek araştırmacıların deney hayvanları kullanım sertifikasına sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etliği açısından **"Uygun"** olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Adres	: Meram Tıp Fakültesi Eski Yerleşkesi 42080 Akıncılar – Meram / KONYA
Tel	: +90 332 223 71 11
Faks	: +90 332 223 71 24
e-posta	: konudam@ktrpa.edu.tr
Elektronik Ağ	: http://www.ktrpa.edu.tr/deneyselip



EK 2: Turnitin Benzerlik Raporu

Sıçanlarda Deneysel Parkinson Hastalık Modelinde TNF-alfa İnhibitörlerinin Rolü

ORJİNALLIK RAPORU

% 16	% 15	% 2	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	acikerisim.ybu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 2
3	jag.journalagent.com İnternet Kaynağı	% 2
4	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 2
5	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 2
6	guncel.tgv.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
7	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1

