



T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

**PARKİNSON HASTALARINDA
MDA, TOS, TAS, İMA
BELİRTEÇLERİNİN TESPİTİ VE
OKSİDATİF STRES DURUMU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MEHMET ÖZKAN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 1090



BALIKESİR
2023

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

**PARKİNSON HASTALARINDA MDA, TOS, TAS, İMA
BELİRTEÇLERİNİN TESPİTİ VE OKSİDATİF STRES
DURUMU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MEHMET ÖZKAN

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ALİ AKBAŞ**

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 1090

Proje No: 2021/35-Balıkesir Üniversitesi BAP

BALIKESİR

2023



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde **Mehmet ÖZKAN** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

**“PARKİNSON HASTALARINDA MDA , TOS, TAS, İMA
BELİRTEÇLERİNİN TESPİTİ VE OKSİDATİF STRES DURUMU”**

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20 /01 / 2023

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI
Balıkesir Üniversitesi
(Başkan)

Prof. Dr. Ali AKBAŞ
Balıkesir Üniversitesi
(Danışman)

Prof. Dr. Tevhide SEL
Ankara Üniversitesi
(Üye)

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 06 /02/2023 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Osman İrfan İLHAK
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

06/02/2023

Mehmet ÖZKAN

TEŐEKKÜR

Yüksek Lisans eğitiminim ve tez çalışmam boyunca engin bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, sabrını ve hoşgörüsünü esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ali AKBAŞ olmak üzere bana bilimsel katkılarını esirgemeyen sayın hocalarım Doç. Dr. Özgür BAYKAN ,Prof. Dr. Adil HIŐMIOĞULLARI, Dr.Öğr.Üyesi Saliha UYSAL'a ve ayrıca tez aşamasındaki yardımlarından dolayı Arş.Gör.EDA BOZDEMİR, Arş.Gör.Zeynep DENİZ ve Arş.Gör.Tuğçin MUTLU'ya ve çalışmam sırasında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim Safiye HAYKIR ÖZKAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1- GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Parkinson Hastalığının Tarihçesi	3
2.2 Parkinson Hastalığının Tanımı	3
2.3. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi	5
2.4. Çevresel Faktörlerin Parkinson Hastalığına Etkisi	6
2.5. Parkinson Hastalığının Ağır Metallerle İlişkisi	8
2.6. Genetik Faktörlerin Parkinson Hastalığına Etkisi	9
2.7. Parkinson Hastalığının Etyolojisi ve Patagonezi	10
2.8. Parkinson Hastalığının Patalojisi	12
2.9. Serbest Radikaller	15
2.10. Reaktif Oksijen Türleri.....	18
2.11. Parkinson Hastalığı ve Oksidatif Stres	19
2.12. İskemi Modifiye Albümin (İMA)	22
2.13. Malondialdehit (MDA)	23
2.14. Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total Oksidan Seviye (TOS)	24
2.15. Antioksidanlar	24
3.GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Denek Seçimi.....	26
3.2. Hastaların Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri.....	26
3.3. Hastaların Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri.....	26
3.4. Kan Örneklerinin Toplanması.....	27
3.5. Kan Analizlerinin Yapılması	27
3.6. Kan Analiz Sonuçlarının İstatistiksel Analizinin Yapılması	27
4.BULGULAR	29

4.1. Grupların Cinsiyetlere Göre Dağılımı	29
4.2. Grupların Yaşa Göre Dağılımı	30
4.3. Grupların TAS Değerleri Açısından Karşılaştırılması.....	30
4.4. Grupların TOS Değerleri Açısından Karşılaştırılması	31
4.5. Grupların İMA Değerleri Açısından Karşılaştırılması	32
4.6. Grupların MDA Değerleri Açısından Karşılaştırılması.....	32
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
KAYNAKLAR	40
ÖZGEÇMİŞ.....	46
EKLER.....	47
EK-1. Bilgilendirilmiş Hasta Gönüllü Olur Formu	48
EK 2. Bilgilendirilmiş Sağlıklı Gönüllü Olur Formu	50
EK-3. Etik Kurul Raporu	52

ÖZET

PARKİNSON HASTALARINDA MDA, TOS, TAS, İMA BELİRTEÇLERİNİN TESPİTİ VE OKSİDATİF STRES DURUMU

Parkinson hastalığı (PH), en yaygın görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır. PH'nın epidemiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmese de hastalığın kesin tedavisi ne yazık ki bulunamamıştır. Bu çalışmanın amacı PH'nda malondialdehit (MDA), iskemik modifiye albümin (İMA), total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS) belirteçlerinin değişimi ve oksidatif stresin PH etkisini incelemektir.

Çalışmamızda, yaşları 45-90 arasında değişen 21'i kadın 9'u erkek 30 kişi Parkinson hasta grubunu. 12'si kadın 7'si erkek 19 kişi yeni tanı Parkinson grubunu ve 12'si kadın 13'ü erkek 25 kişi kontrol grubumuzu oluşturdu. Çalışmamıza 30'u Parkinson hastası, 19'i yeni tanı Parkinson hastası 25'i kontrol grubunda olmak üzere toplam 74 kişinin katılımıyla gerçekleştirildi. PH olan hastalar Balıkesir Üniversitesi Nöroloji bölümüne başvuran hastalar arasından seçilmiş olup. Bu çalışma hastane etik kurulu tarafından onaylandı ve yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Alınan kan örneklerinden serumları ayrıldı. Daha sonra İMA ve MDA SunRed marka kitlerle Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemiyle analizleri gerçekleştirildi. TAS ve TOS ölçümleri için Rel Assay Diagnostics (Türkiye) firması tarafından üretilmiş ticari kitler kullanılmış ve ölçümler firmanın tavsiye ettiği yöntemle göre yapılmıştır. MDA düzeyleri Parkinson ve yeni tanı Parkinson grupları arasında anlamlı derecede farklı bulunmuştur (p:0,014).

Yeni tanı alan Parkinson hastalarında MDA değerlerinin, eski tanılı tedavi sürecindeki Parkinson hastalarına göre yüksek olması oksidan ve antoksidan dengesinin oksidan lehine bozulmalar nedeniyle ortaya çıktığının göstergesi olabileceğini göstermektedir. Buna karşın, PH'da TAS, TOS ve İMA parametrelerinin rolünün anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İMA, MDA, Parkinson, TAS, TOS

ABSTRACT

DETERMINATION OF MDA, TOS, TAS, IMA MARKERS AND OXIDATIVE STRESS STATUS IN PARKINSON PATIENTS

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. Although genetic and environmental factors are thought to be effective in the epidemiology of PD, the definitive treatment of the disease has unfortunately not been found. The aim of this study is to examine the changes in malondialdehyde (MDA), ischemic modified albumin (IMA), total oxidant level (TOS), total antioxidant level (TAS) markers and the effect of oxidative stress on PD.

In our study, 30 people, 21 females, 9 males, aged between 45-90, constituted the Parkinson's disease group, 12 females and 7 males, 19 newly diagnosed Parkinson's group, and 25 individuals, 12 females and 13 males, constituted our control group. Our study was carried out with the participation of a total of 74 people, including 30 with Parkinson's disease, 19 with newly diagnosed Parkinson's disease and 25 in the control group.

Patients with PD were selected among the patients who applied to the Balıkesir University Neurology Department. This study was approved by the hospital ethics committee and written informed consent was obtained. Serum was separated from the blood samples taken. Then, the analyzes were performed with the Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) method with IMA and MDA SunRed brand kits. Commercial kits produced by Rel Assay Diagnostics (Turkey) were used for TAS and TOS measurements, and measurements were made according to the method recommended by the company. MDA levels were significantly different between Parkinson's and newly diagnosed Parkinson's groups ($p:0.014$).

MDA values are higher in newly diagnosed Parkinson's patients than in Parkinson's patients with previous diagnosis indicates that it may be an indication that oxidant and antioxidant balance occur due to deterioration in favor of oxidant. However, further research is needed to understand the role of TAS, TOS and IMA parameters in PD.

Keywords: IMA, MDA, Parkinson, TAS, TOS

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ROS	:Reaktif Oksijen Türleri
PH	:Parkinson Hastalığı
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü
MDA	:Malondialdehit
İMA	:İskemi Modifiye Albumin
TOS	:Total Oksidan Seviye
TAS	:Total Antioksidan Seviye
SNPC	:Substantia nigra pars compacta
SN	:Substantia nigra
MPTP	:1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
GABA	:Gama Amino Butirik Asit
Glu	:Glutamik Asit
DA	:Dopamin
PUFA	:Poliansatüre Yağ Asitleri
RNT	:Reaktif Azot Türleri
SOD	:Süper Oksit Dismutaz
TBA	:Tiyobarbitürik Asit
GSH	:Glutatyon
XO	:Ksantin Oksidaz
GSH-Px	:Glutatyon Peroksidaz
CAT	:Katalaz

TBA :Tiyobarbitürük Asit
BOS :Beyin Omurilik Sıvısı

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Parkinson Hastası ve Sağlıklı Bireylerde Dopamin Sentezinin Kıyaslanması.....	4
Şekil 2.2. Parkinson Hastasının Tipik Görünümü.....	4
Şekil 2.3. 1990-2016 Yılları Arasında Sistemik Hastalık Yükü Çalışmasında Yaş ve Cinsiyete Göre Parkinson Hastalığının Küresel Yaygınlığı.....	6
Şekil 2.4. MPTP'nin Metabolizması.....	7
Şekil 2.5. Parkinson Hastalığının Oluşumuna Etki Eden Potansiyel Faktörler.....	11
Şekil 2.6. α -Sinükleinin 3 Boyutlu Yapısı ve Lewy Cisimciklerinin Oluşumu.....	12
Şekil 2.7. Beyindeki Bazal Ganglion Yerleşimleri.....	13
Şekil 2.8. Bazal Gangliyonun Fizyolojik Bağlantıları ve Dopamin Tüketiminin Döngü Dinamikleri Üzerine Etkileri.....	14
Şekil 2.9. Serbest Radikal Kaynakları.....	15
Şekil 2.10. Reaktif Oksijen Türlerinin Lipidler Üzerindeki Etkisi	16
Şekil 2.11. ROS'a Bağlı Oluşan Lipit Peroksidasyon Ürünleri.....	17
Şekil 2.12. Oksidatif Stres.....	19
Şekil 2.13. Oksidatif Stres Sonucu Ortaya Çıkan Hastalıklar.....	21
Şekil 4.1. Çalışmaya Katılan Grupların Cinsiyetlere Göre Dağılımı.....	30

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Reaktif Oksijen Türleri.....	18
Tablo:2.2. Aktif Oksijen Türlerinin Hücre İçi ve Hücre Dışı Kaynakları.....	18
Tablo 2.3. Antioksidanlar.....	25
Tablo 4.1. Çalışmaya katılan grupların cinsiyetlere göre dağılımı.....	29
Tablo.4.2. Çalışmaya Katılan Grupların TAS Değerleri.....	31
Tablo 4.3. Çalışmaya Katılan Grupların TOS Değerleri.....	31
Tablo 4.4. Çalışmaya Katılan Grupların İMA Değerleri.....	32
Tablo 4.5. Çalışmaya Katılan Grupların MDA Değerleri.....	33
Tablo 4.6. Çalışmaya Katılan Grupların İkili MDA Değerlerinin Karşılaştırılması.....	33
Tablo:5.1 Çalışmaya katılan grupların MDA değerleri açısından değerlendirilmesi.....	38

1- GİRİŞ

Yaşlanmaya bağlı olarak beyin dokusunda ve fonksiyonlarında önemli değişiklikler olmaktadır. Bu değişiklikler canlının yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Yüksek metabolik aktivitesi nedeniyle beyin diğer organlara göre çok daha fazla miktarda moleküler oksijen kullanır. Buna bağlı olarak daha fazla serbest radikal ortaya çıkmaktadır. Yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan değişikliklerden biri olan nöronal doku kaybının bir nedeni de toksik serbest radikaller ve bunlara karşı oluşan savunma mekanizmalarındaki değişimlerdir. Bu dengenin bozulması ile çoklu doymamış yağ asidi bakımından zengin olan beyni serbest radikallere karşı daha hassas kılmaktadır (Reiter, 1995).

Yaşa bağlı olarak doku, organ, hücresele, hücre altı ve makromoleküler seviyelerde, moleküler hasarın yavaş yavaş neden olduğu değişiklikler meydana gelir. Vücutta meydana gelen bu tür hasarların onarımı yavaşlamakta ve immün sistem tarafından tolere edilememektedir (Hipkiss, 2007).

Kan-beyin bariyeri tarafından beyin iyi bir şekilde savunulmasına rağmen, reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı koruma sağlayamaz. Bu nedenle oksidatif stres ile PH, Alzheimer hastalığı, inme, Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar arasında yakın bir ilişki vardır (Radak ve ark., 2011).

Parkinson hastalığı (PH), 65 yaşına kadar nüfusun yaklaşık % 3 ünü ve 85 yaş üzerindekiilerin %5'ini etkileyen, ikinci en yaygın, yaşa bağlı nörodejeneratif bozukluktur (Dextera ve Jenner, 2013).

Dünya nüfusunun yaşlanmasına bağlı olarak nörodejeneratif hastalıkların, sayısı ve sağlık sektöründeki tedaviye harcanan tutarlar artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)' nün beklentisine göre nörodejeneratif hasta sayısının 2040 yılında

70 milyonu, 2050 yılında ise 106 milyonu geçeceği ve bundan dolayı yaşlılar için yapılan sağlık harcamalarının tutarının % 50'lere ulaşacağı tahmin edilmektedir (Amor ve ark., 2010).

PH gibi kronik, nörodejeneratif ve güçsüzlüğe neden olan hastalıkları bulunan bireylerin kendi sağlıklarını düzenleme aşamasında yaşadıkları zorluklar ve tedavi süreçlerinde güçlükler yaşam kalitelerini negatif şekilde etkileyebilmektedir. Yapılacak çalışma sonrası elde edilen verilerle tedavi yöntemleri uygulamak sağlıklı beyin fonksiyonlarının devamı ve organizmayı PH gibi nörodejeneratif hastalıklardan korumak için bilgilendirici olacaktır.

Bu çalışmada sağlıklı kontrollerle Parkinson hastaları arasındaki oksidatif stres varlığı araştırıldı. Kullandığımız MDA, İMA, TAS ve TOS gibi biyobelirteçlerle oksidatif stresin tespit edilmesindeki etkinlikleri ve bunlardaki değişimler üzerine etkili klinik düzenlemelerin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığının Tarihçesi

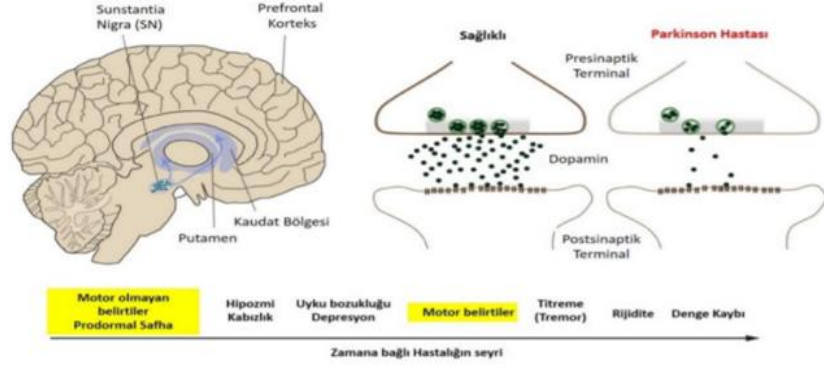
PH ilk tanımlanması 1817 yılında İngiliz bilim insanı James Parkinson tarafından ‘titrek felç’ olarak adlandırılmış ve ‘An Essay on the Shaking Palsy’ adlı makalede yayınlanmıştır. James Parkinson ‘duyuların ve idrak kabiliyetinin tahribat görmemesine karşın, kas gücünün zayıflaması ve vücudun hareket halinde olmayan bölgelerinde dahi ortaya çıkan istem dışı, gerginlik ve titrek hareketlerin görülmesi, gövdenin öne doğru eğilmesi ve yürüme temposundan koşar adıma geçme eğilimi’ olduğunu belirtmiştir. James Parkinson hastalığın belirlenmesinde ana kriterlerden olan istirahat tremoru, bradikinezi/akinezi dişli çark rijiditesi, postural refleks bozukluğunu tarif etmiştir (Parkinson, 1817).

1937 yılında bir Fransız hekim olan Jean Marie Charcot tarafından rijidite, mikrografi ve duysal değişiklikleri tanımlamış ve hastalığı ilk tarif eden kişi olan Parkinson’un adını vermiştir (Duvoisin, 1987).

2.2 Parkinson Hastalığının Tanımı

PH, orta beyinde bulunan ve çözünmeyen alfa-sinüklein kümelerini içeren sitoplazmik inklüzyonlar olan Lewy cisimcikleri ile ilişkili SNPC' daki dopaminerjik nöronların kaybı ile tanımlanır (Simon ve ark., 2020).

Buna bağlı olarak bazal gangliyonlardaki dopamin miktarında bariz bir eksilme olduğu görülür. Motor hareketlerden sorumlu serebral korteksteki nöronların işleyişi bozulur ve motor becerilerinde anormallikler görülür (de Lau ve Breteler, 2006).



Şekil 2.1. Parkinson hastası ve sağlıklı bireylerde dopamin sentezinin kıyaslanması

(Bridi, J. C., ve Hirth, F. 2018)

PH Substantia Nigra'daki (SN) dopaminerjik nöronların ilerleyici dejenerasyonunun neden olduğu bradikinezi, istirahat tremorları, rijidite ve postural instabilite gibi motor semptomlarla karakterizedir (Sulzer ve Surmeier, 2013). Semptomatik olarak hastalık, rijidite ve/veya istirahat tremorları ile birlikte bradikinezinin ortaya çıkması ile tanımlanır (Poewe ve ark., 2017).



Şekil 2.2. Parkinson hastasının tipik görünümü

<http://www.enerjifiziktedavi.com>

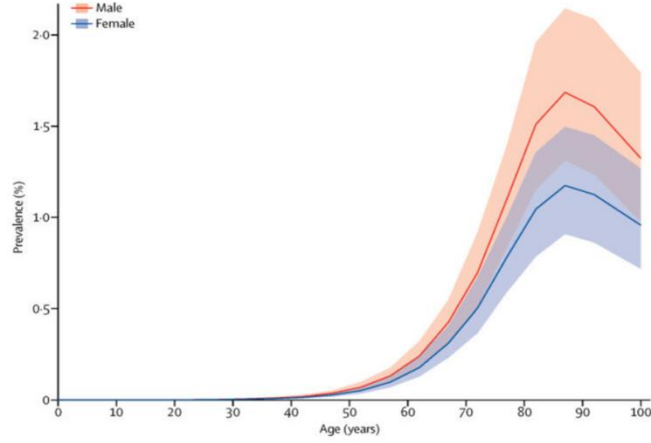
2.3. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi

PH nörodejeneratif hastalıklar arasında, Alzheimer hastalığından sonra en yaygın görülen ikinci nörodejeneratif hastalık ve esansiyel tremordan sonra en sık karşılaşılan hareket bozukluğudur (Burke ve O'Malley, 2013). PH dünya çapında en az 6 milyon insanı etkiler (Kalia & Lang, 2016a). Tipik olarak yaklaşık yüzde biri etkilenmiş olan 60 yaş üstü kişilerde görülür (Fitzmaurice ve ark., 2017).

Sağlık hizmeti kullanımına dayalı tahminlerde, PH insidansı yılda 5/100.000 ila 35/100.000 yeni vaka arasında değişmektedir (Twelves ve ark., 2003). İnsidans yaşamın altıncı ve dokuzuncu dekatlarında 5 ila 10 kat artar. PH prevalansı da yaşla birlikte artar. Dört Kuzey Amerika popülasyonunun bir meta-analizinde, prevalans 45-54 yaş arasındaki erkek ve kadınların yüzde 1'inden daha azından, 85 yaş ve üzerindeki erkeklerin yüzde 4'üne ve kadınların yüzde 2'sine yükselmiştir (Marras ve ark., 2018).

Küresel nüfus yaşlandıkça, PH prevalansının dramatik bir şekilde artması ve önümüzdeki yirmi yılda ikiye katlanması beklenmektedir (Dorsey ve ark., 2018).

PH'nın erkeklerde görülme oranı kadınların iki katıdır. Ancak hastalık kadınlarda daha hızlı ilerler ve kadınlarda ölüm oranı daha yüksektir (Dahodwala ve ark., 2018).



Şekil 2.3.1990-2016 yılları arasında sistematik hastalık yükü çalışmasında yaş ve cinsiyete göre Parkinson hastalığının küresel yaygınlığı (Dorsey, Elbaz, ve ark.2018)

2.4. Çevresel Faktörlerin Parkinson Hastalığına Etkisi

PH çevresel faktörlerine dair yapılan Dünya çapında çok sayıda popülasyonda on yıllara yayılan araştırmalar da, ilk olarak tarım ilaçlarının zararlı etkilerine yönelik bulgular ortaya koymaktadır. Pestisit maruziyeti, çiftlik işi veya kırsal yerleşim, artan bir PH riski ile ilişkilendirilmiştir (Goldman vd., 2019).

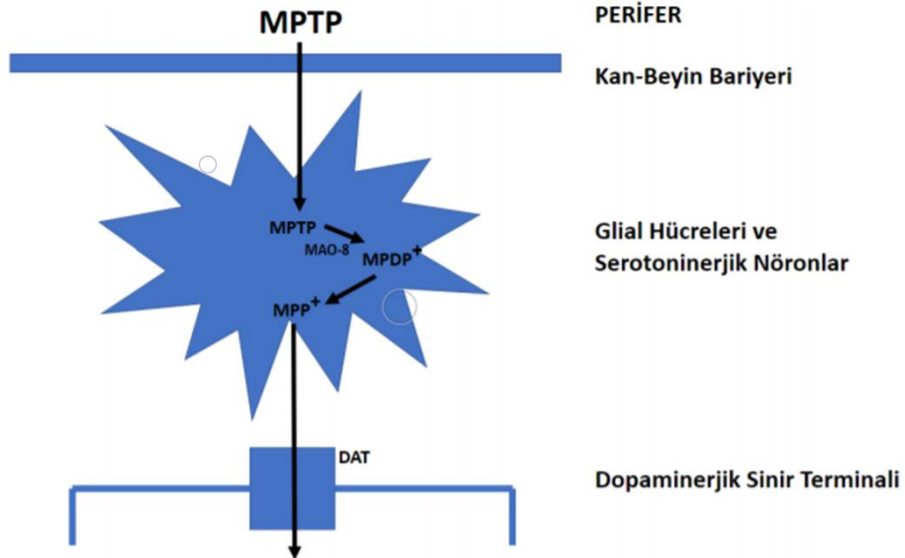
Kırsalda ve tarım yapılan arazilerin yoğun olduğu yerlerde yaşayan kişilerde tarım kimyasallarından parakuat ve maneb türevleri ile etkileşimde bulunan bireylerde genç başlangıçlı PH görülme sayısının arttığı gözlemlenmiştir. İlk olarak α -sinüklein transgenik fareler ile yürütülen bilimsel çalışmalarda, parakuata ve manebe maruz bırakılan farelerde, hastalığın seyrinde ve şiddetinde artış olduğu gözlenmiştir. İnsanlar ile yapılan çalışmalarda ise SNCA geni mutasyonu ile tarım ilaçlarına maruz kalma arasında hastalığın görülme yaşını etkileyen bir ilişki olduğu bulunmuştur (Gatto ve ark., 2010).

Zehirli madde kullanımında genetik olarak belirlenen bozulma, gen ortamı etkileşiminin bir örneği olan pestisit maruziyetinin PH riski üzerindeki etkisini artırabilir. Hijyen uygulamalarına dikkat etmek ve sağlıklı beslenme pestisit

maruziyetinin negatif etkilerine karşı koruma sağlayabilir (Furlong vd., 2015; Kamel vd., 2014).

PH başlangıcından on yıllar önce meydana gelen hafif ila orta şiddette kafa travması, çalışmaların hepsinde olmasa da çoğunda daha yüksek PH riski ile ilişkilidir.). Kafa yaralanmalarının sayısı ile risk artar ve alfa-sinükleini kodlayan genin içindeki veya yakınındaki belirli varyantlar gibi genetik yatkınlık faktörleri riski 2 – 5 kat artırabilir (Kenborg ve ark., 2015).

PH da unutulmaması gereken bir faktör de kafa travmasıdır, çünkü nüfus araştırmalarında Parkinson hastalığı riskinin artması açısından önemli sınırdaki olduğu defalarca ortaya çıkmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki eski Ulusal Futbol Ligi oyuncuları üzerinde yakın zamanda yapılan bir çalışma, kafa travmasının PH geliştirme riskini artırdığını (Lehman ve ark, 2012) ve bu nedenle, tartışmalı olmasına rağmen, bunun daha önce düşünülen daha ilgili bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (Savica vd., 2012). 1982 yılında uyuşturucu bağımlısı insanlar saf MPTP içeren senetik eroini vücutlarına enjekte etmesinden sonra ağır parkinsonizm belirtileri göstermişlerdir (Langston, 2017).



Şekil 2.4 MPTP'nin metabolizması
(Przedborski ve Vila 2001).

Yüksek derecede lipofilik bir molekül olan MPTP, sistemik maruziyetten sonra kan-beyin bariyerini hızla geçebilir.

MPTP, sistemik uygulamadan sonra beyne girer. Burada MPTP, toksik metabolit MPP⁺'yı oluşturmak için iki aşamalı bir biyotransformasyon sürecinden geçer. İlk olarak MPTP, astrositlerde MAO-B tarafından MPDP⁺'ya dönüştürülür. İkinci bir adımda MPDP⁺ kendiliğinden MPP⁺'ye okside olur. Serbest bırakılan MPP⁺, dopamin taşıyıcı (DAT) aracılığıyla dopaminerjik hücreler tarafından özel olarak alınır. Önemli olarak, hem striatumdaki dopaminerjik terminaller hem de SN'deki dopaminerjik dendritler DAT'ı ifade eder, bu nedenle MPP⁺ toksisitesi muhtemelen her iki bölgeye yöneliktir. Hücre içinde MPP⁺, veziküler monoamin taşıyıcıları (VMAT'ler) aracılığıyla sinaptosomal veziküllere ayrılabilir veya toksisitenin hücre altı hedefi olan mitokondride birikebilir. Dolayısıyla MPP⁺, solunum zincirinin kompleks I'ine bağlanarak elektron taşınmasını bloke ederek ATP'nin tükenmesine, oksidatif stresin artmasına ve son olarak hücrel enerji metabolizmasının bozulmasına ve hücre ölümüne neden olur (Schmidt ve Ferger, 2001).

2.5. Parkinson Hastalığının Ağır Metallerle İlişkisi

Ağır metallere maruz kalmak PH riskini artıran çevresel etkenlerin arasındadır. Demir ve kurşun gibi ağır metaller özellikle SN da birikerek oksidatif strese yol açarak PH oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Kurşunun dopamin sentezini azaltarak dopamin D1 reseptörlerinin duyarlılığında azalmaya sebep olduğu gözlenmiştir. Kurşun ayrıca, lipit peroksidasyonunu artırıp antioksidan hücre düzeyini düşürmesinden dolayı α -sinüklenin fibrilasyonuna ve birikmesine sebep olmaktadır (Chin-Chan ve ark, 2015).

PH ile kontrol gruplarının kıyaslandığı bilimsel çalışmalarda kurşuna maruz kalma seviyesi arttıkça PH'na yakalanma riskinin de arttığı görülmüştür (Coon vd., 2006). PH beyinleri üzerinde yapılan postmortem bir incelemede kontrol grubu ile hasta grubu arasında SN'deki demir dağılımlarının farklı olduğu, ama bu farklılaşmanın anlamlı derecede olmadığı görülmüştür (Wypijewska vd., 2010).

SN'de gözlenen Fe birikimi kümelenmiş yanlış katlanmış proteinin ortaya çıkmasıyla birlikte PH'nın ilerlemesine katkıda bulunduğu görülmektedir (Ward vd., 2014). Bir teori, Fe ve bakırın (Cu) patolojik dağılımlarının oksidatif hasarı şiddetlendirerek PH ilerlemesine yardımcı olduğu iddia etmektedir (Dusek ve ark., 2015; Genoud vd., 2017). PH hastalarının SN'sın da yüksek sitozolik Fe, uzun süredir dopamin ve Fe arasındaki zararlı etkileşimler dahil olmak üzere, çeşitli mekanizmalar yoluyla nörotoksisite ile ilişkilendirilmiştir (Hare & Double, 2016).

Nörotransmitter öncüsü L-dopa, kofaktör olarak moleküler oksijen ve Fe(II) kullanan enzim kompleksi tirozin hidroksilaz aracılığıyla amino asit tirozinden sentezlenir. Bu enzim kompleksi, SN'de hassas bir biyokimyasal bölgeyi temsil eder. Serbest Fe, manganez ve Cu iyonları dahil geçiş metal iyonları, bu bölge çevresinde ROS oluşumunu katalize edebilir ve böylece tirozin hidroksilazın enzimatik fonksiyonunu negatif yönde etkileyebilir. Tirozin hidroksilazın hatalı çalışması, ROS oluşumunu daha da hızlandırarak, enzimatik işlev bozukluğu kısır döngüsü ve nigrostriatal hücre ölümünü hızlandıran ROS üretimi kısır döngüsü oluşturabilir.

Bununla birlikte, SNPC' de başlayan ve daha sonra diğer merkezi sinir sistemi bölgelerine yayılan PH' de ki hücre ölümünün kesin mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir (Kalia & Lang, 2016b).

2.6. Genetik Faktörlerin Parkinson Hastalığına Etkisi

Ailesel PH ile ilgili araştırmalar şimdiye kadar hastalığın varyantlarından sorumlu en az 17 otozomal dominant ve otozomal resesif gen mutasyonunu olduğunu ortaya çıkarmıştır (Houlden ve Singleton, 2012).

Lewy cisimlerinin ana bileşeni olan α -sinükleinlerdeki mutasyonların ortaya çıkarılması ile PH genetiği üzerine çalışmalar hız kazanmıştır. Son 15 yılda yapılan çalışmalarda hastalık kalıtımı, mutasyonları ve etkilenen gen ve lokusları hakkında bilgiler elde edilmiştir. Keşfedilen yeni bilgiler ve gelişen genetik teknikler eşliğinde otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım gen mutasyonları, risk lokusları ve görülen mutasyonlar tanımlanmıştır.

Günümüze kadar tanımlanmış ve PARK adı verilmiş 18 spesifik kromozomal bölge, lokus, olduğu bilinmektedir. Bu lokuslar tanımlanma sıralarına göre numaralandırılmıştır. Bunlardan SNCA (PARK1 ve 4), LRRK2 (PARK8) ve (PARK17) otozomal dominant kalıtımda rol alırken, PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7), ATPaz tipi 13A2 (ATP13A2/PARK9) ve Parkin (PARK2) ise otozomal resesif kalıttan sorumludurlar (Houlden ve Singleton, 2012).

PARKIN (33) ve PINK1(34) genlerindeki mutasyonlar, erken başlangıçlı otozomal resesif PH'nın nedenleridir. Hem PARKIN hem de PINK1, işlevsiz mitokondrilerin lizozomlarındaki tercihli bozulmayı içeren, makro otofaji, "mitofaji" adı verilen bir süreç içeren hücrel bir yola bağlanmıştır. Bu genlerin işlev kaybı, işlevsiz mitokondri birikimi ile sonuçlanan, bozulmuş mitofajiye yol açar. PARKIN ayrıca mitokondriyal biyogenez için gerekli olan genlerin ekspresyonunu ve ayrıca çoklu antioksidan savunmalarını koordine eden önemli bir transkripsiyonel düzenleyici olan PGC-1alfa'nın seviyelerini dolaylı olarak düzenler (Shin ve ark., 2011).

DJ-1 genindeki mutasyonlar ayrıca otozomal resesif erken başlangıçlı PH'ye neden olur(Bonifati vd., 2003). DJ-1, birden fazla antioksidan savunmayı yukarı regüle eden bir transkripsiyon faktörü olan NRF2'nin düzenlenmesi ve glutatyon sentezini uyararak birçok mekanizma yoluyla antioksidan etkilere sahiptir (Raniga vd., 2017).

PH riskine katkıda bulunan diğer bir yaygın genetik faktör, otozomal resesif Gaucher hastalığı ile ilişkili GBA genindeki mutasyonlarla ilgilidir.GBA mutasyonu taşıyıcıları, farklı GBA mutasyonlarına göre risk değişsede, yaklaşık 4 kat artmış PH riskine sahiptir (Clark vd., 2005).

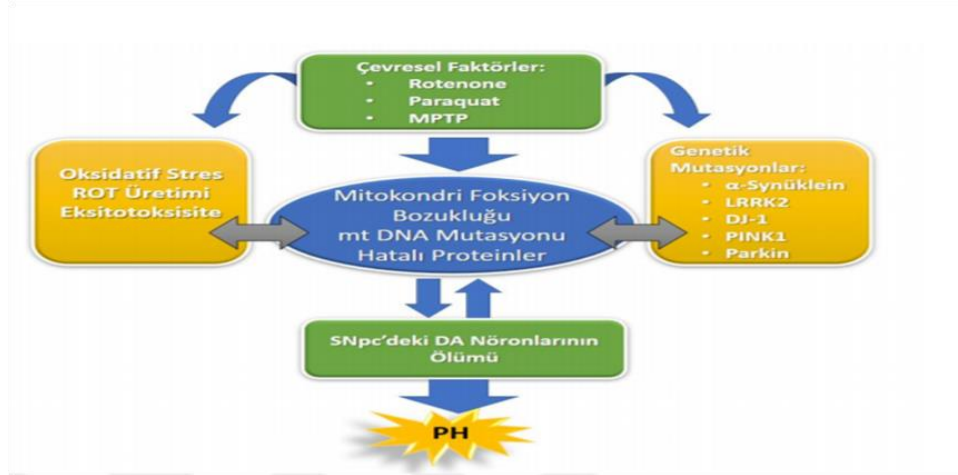
2.7. Parkinson Hastalığının Etyolojisi ve Patagonezi

PH vakalarının çoğu çevresel ve genetik faktörlerin birleşik etkilerinden kaynaklanan çok faktörlü bir etiyojolojiye sahiptir. Toksik kimyasallara maruz kalma ve kafa travması PH riskini artırabilirken, belirli yaşam tarzı faktörleri riski

azaltabilir. Genetik duyarlılık faktörleri çevresel maruziyetlerin etkilerini değiştirebilir. Belirli genlerdeki tanımlanabilir mutasyonlar vakaların yaklaşık %5-10'unda PH neden olmasına rağmen, bu mutasyonlar PH lu çoğu insanda yoktur. Ayrıca, en yaygın PH ile ilişkili genetik mutasyonlar, diğer çevresel veya genetik faktörlerin dahil olduğunu gösteren eksik penetrasyona sahiptir. Monozigotik ve dizigotik ikizlerde uyum oranlarını karşılaştıran bir çalışmada, PH' nın kalıtsallığının sadece % 30 olduğu tahmin edilmiştir, bu da PH riskinin çoğunluğunun çevresel ve davranışsal faktörlerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Goldman ve ark., 2019).

Ne alfa-sinüklein ile ilişkili nörodejenerasyonun etiolojisi ne de dopaminerjik hücrelerin savunmasızlığının nedeni şu anda bilinmemektedir. Bununla birlikte, yaşlanmanın yanı sıra genetik ve çevresel faktörlerin de PH' da söz konusu olduğu açıktır (Kalia ve Lang, 2016b).

Hem çevresel hem de genetik faktörlerin etkisiyle meydana gelen PH için olası birkaç mekanizma sorumludur (Richards ve ark., 2016).



Şekil 2.5. Parkinson hastalığının oluşumuna etki eden potansiyel faktörler (Barreto ve ark., 2015).

Mevcut kanıtlar, beinde oksidatif stresi, eksitotoksisiteyi ve mitokondriyal disfonksiyonu provoke eden çevresel faktörlerin ve genetik risk faktörlerinin, orta

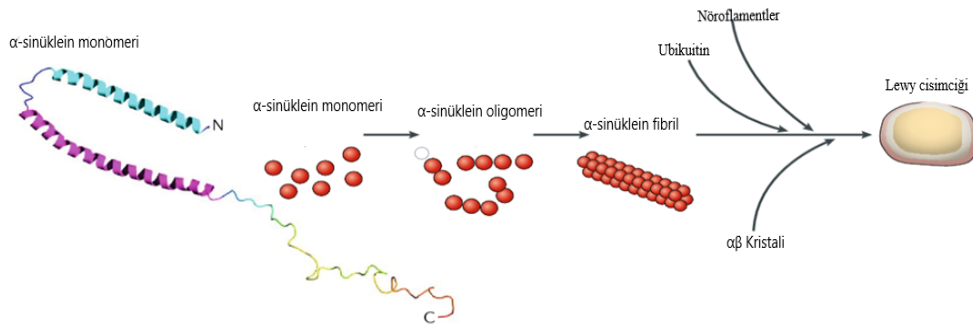
beyin dopaminerjik sisteminin dejenerasyonuna yol açarak PH ile sonuçlanabileceğini göstermektedir.

2.8. Parkinson Hastalığının Patolojisi

PH'nın patolojik özellikleri, SN'deki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ve Lewy cisimcikleri olarak adlandırılan intranöronal protein kümeleridir (Poewe ve ark., 2017).

α -Sinüklein, presinaptik sinir terminallerinde oldukça bol miktarda bulunan nöronal bir proteindir. Genetik ve nöropatoloji çalışmaları, α -sinükleini PH ve diğer nörodejeneratif bozukluklarla ilişkilendirir.

Çözünür α -sinüklein doğal olarak yapılandırılmamış ve monomeriktir. Patolojik koşullar altında, çözünür α -sinüklein, amiloid fibrillere dönüşen ve sonunda Lewy cisimciklerinde biriken oligomerler (protofibriller) oluşturur. Protofibriller ve fibriller, Parkinson hastalığı ve Lewy cisimcikli demansta nörondan nörona ve çoklu sistem atrofisinde gliadan gliaya yayılabilir (Burré, 2015).



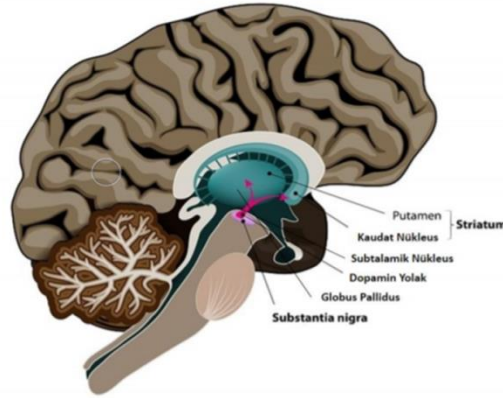
Şekil 2.6. α -sinükleinin 3 boyutlu yapısı ve lewy cisimciklerinin oluşumu. α -sinükleinin 3 boyutlu yapısı ve monomerlerin, Lewy cisimini oluşturmak için diğer proteinli bileşenlerle bir araya gelen oligomerlere ilerlemesi. α -Sinüklein monomeri, C, karboksil ucu; N, amino terminali.

(Arnaoutoglou ve ark., 2019).

SN dopaminerjik nöronların %50 -70'inin, klinik motor semptomların belirgin hale geldiğinde, zaman içinde öldüğü uzun süredir kabul ediliyordu (Fearnley ve Lees, 1991). Fakat yeni çalışmalar, SN'deki nöronların kaybının aksine, bazal gangliyonlardaki dopaminerjik terminallerin kaybının, motor semptomların başlaması için çok önemli olduğunu göstermektedir (Marras ve ark., 2018).

Bazal gangliyonlar şu anda, belirli işlevlere ve koşullara bağlı olarak farklı bölümlerin etkinleştirildiği oldukça organize bir ağ olarak görülmektedir (Obeso ve ark., 2000).

Mevcut kanıtlar bazal gangliyon'un yalnızca hareket kontrolünde değil, aynı zamanda öğrenme, planlama, çalışma belleği ve duygular gibi işlevlerde de yer aldığını göstermektedir. İlginç bir şekilde, bu alanların hepsi olmasa da çoğu PH'de sıklıkla anormal hale gelir, ancak ayrıntılı çalışmalar halen devam etmektedir (Seger, 2006).

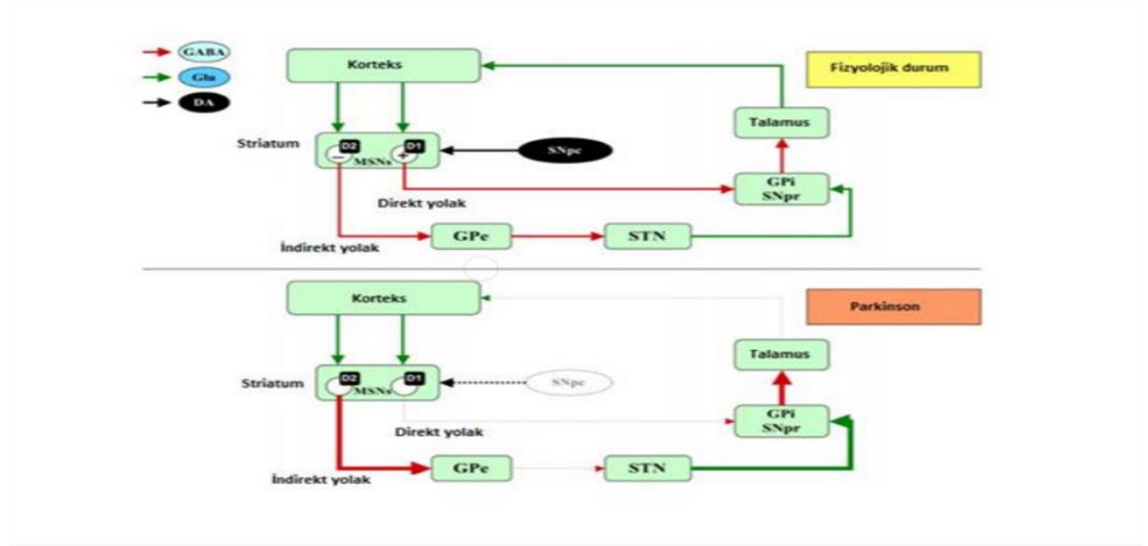


Şekil 2.7...Beyindeki bazal ganglion yerleşimleri

Doğrudan ve dolaylı yollar arasındaki dengenin bozulması, motor işlev bozuklukları PH gibi nörodejeneratif hastalıklara sebep olur.

PH'de ortaya çıkan orta beyin dopaminerjik nöronlarının ilerleyici kaybı, daha düşük striatal dopamin seviyelerine ve dolayısıyla doğrudan ve dolaylı bazal

ganglion yolları arasındaki dengenin değişmesine yol açarak motor işlev bozukluklarına ve PH gibi nörodejeneratif hastalıklara sebep olur (Coon & Singer, 2020).



Şekil 2.8. Bazal gangliyonun fizyolojik bağlantıları ve dopaminin tüketiminin döngü dinamikleri üzerine etkileri
(di Filippo ve ark., 2008)

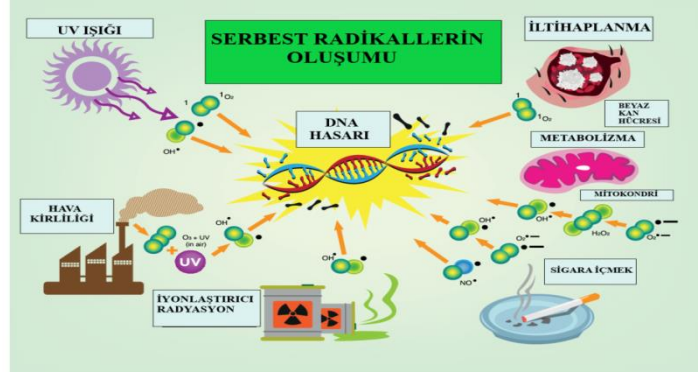
(DA: dopamin, GABA: gama-aminobütirik asit, Glu: glutamat, GPe: eksternal globüs pallidus, GPi: internal globüs pallidus, SNpc: substantia nigra pars kompakta, SNpr: substantia nigra pars retikülata, STN:subtalamik çekirdek).

Bazal gangliyonlarda talamus aracılığıyla korteks ile irtibatlı dolaşimsal bir döngü bulunmaktadır. Bu döngüde görevli üç nörotransmitterden ; Glu tetikleyici, GABA baskılayıcı etki gösterirken , DA ise bazal gangliyonlardaki farklı yolları hem baskılayıcı hem de tetikleyici yeteneğe sahiptir.

Nigrostriatal yoldaki dopamin eksikliği Parkinson sendromunun, yani bradikinezinin ve rijidite veya istirahat tremorunun en az birinin bulunmasının nihai nedenidir (Postuma ve ark., 2015).

2.9. Serbest Radikaller

Pauli prensibine göre atomlar orbitallerinde spinleri birbirinin tersi olan iki elektron barındırabilirler. Buna göre dış orbitallerin de iki ters spinli, birbiriyle eşleşmiş elektronu taşıyan atomlar kararlı yapıya sahip olur. Dış orbitallerinde tek sayıda eşleşmemiş elektron taşıyan atom, molekül veya gruplara serbest radikal denir (Bast ve ark., 1991).



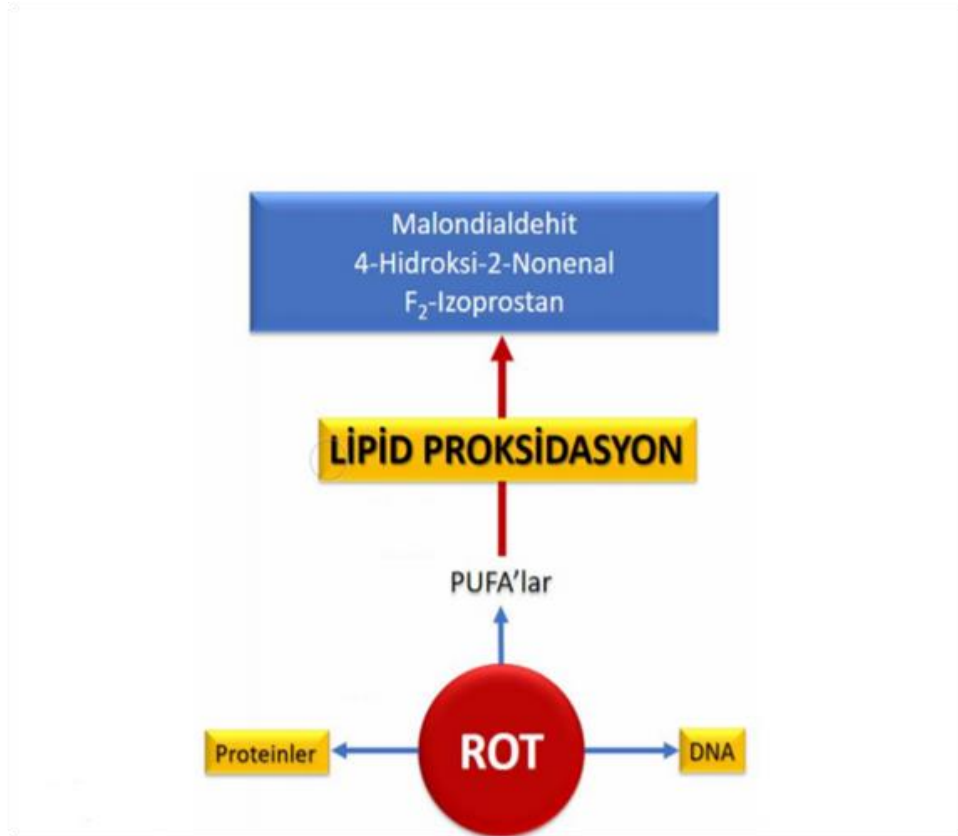
Şekil 2.9. Serbest radikal kaynaklar

(<https://solesence.com>)

Serbest radikaller ve ROS hücrel metabolizma tarafından doğal olarak üretilen ve ayrıca UV ışığı, hava kirliliği, araba egzozu ve sigara dumanı tarafından indüklenen kararsız ve oldukça reaktif moleküllerdir. Vücuda girdikten sonra, kararlılık arayışlarında diğer moleküllerden elektronları bağışlar veya çalarlar ve bu süreçte vücuda zarar verirler.

Serbest radikallerin zararlı etkileri biyolojik sistemlerde hem endojen hem de eksojen kaynaklardan üretilen ROS ve/veya RNS'nin aşırı üretimi ve diğer yandan antioksidan enzimlerin veya düşük moleküler ağırlıklı antioksidanların eksikliği olduğunda ortaya çıkar. Serbest radikallerin ana endojen kaynakları, mitokondriyal solunum zincirinin enzimleri, NADPH oksidaz, ksantin oksidaz (XO) ve işlevsiz endotelial NOS'dir (eNOS). Demir ve bakır gibi serbest redoks aktif metaller de hidrojen peroksitin katalitik ayrışması (Fenton reaksiyonu) yoluyla serbest radikaller üretebilir (Valko ve ark., 2007).

Serbest radikaller hücrelerde karbonhidrat, protein, DNA ve lipitler gibi önemli makromoleküllere tesir ederek yapılarını bozarlar. Ayrıca hücre zarındaki kolesterol ve yağ asitleri ile reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunu başlatırlar. Lipit peroksidasyonu, hayati zar protein yapısını ve işlevini değiştirebilir ve kontrol edilmezse, hücresel işlev bozukluğuna ve yaygın doku hasarına yol açabilir (Gutteridge, 1995).



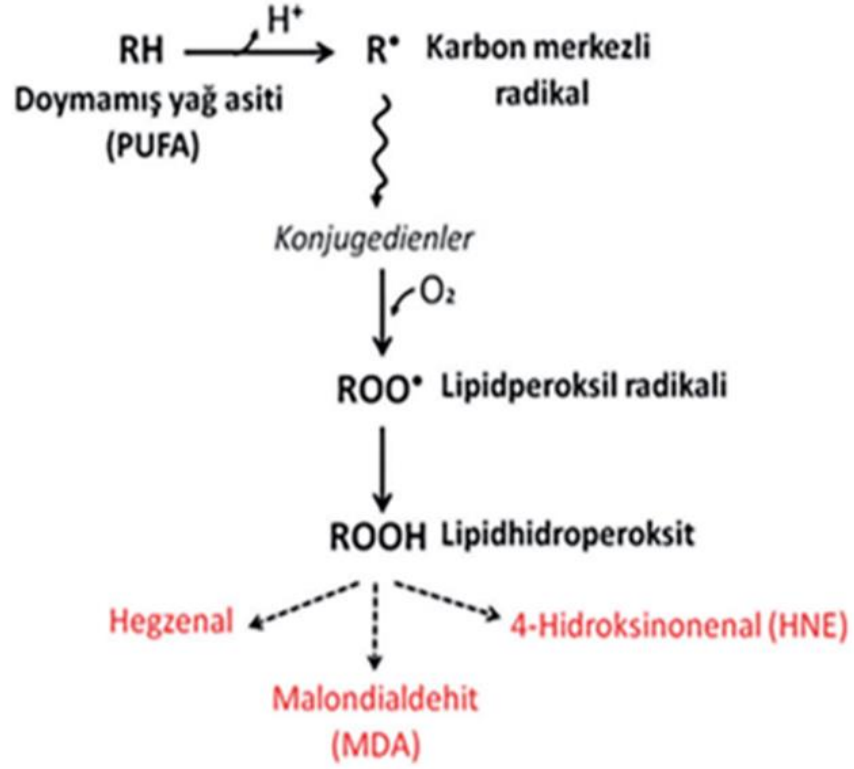
Şekil 2.10. Reaktif oksijen türlerinin lipidler üzerindeki etkisi

(Tsikas, 2017)

Lipit peroksidasyonu geniş anlamda, serbest radikaller ve radikal olmayan türler gibi oksidanların karbon-karbon çift bağları içeren lipidlere, özellikle çoklu doymamış yağ asitlerine (PUFA'lar) saldırarak bir karbondan hidrojenin çıkarılmasıyla sonuçlanan süreç olarak tanımlanır (Yin ve ark., 2011).

Lipid peroksidasyonu veya oksijenin doymamış lipitlerle reaksiyonu, çok çeşitli oksidasyon ürünleri üretir. Lipit peroksidasyonunun ana birincil ürünleri, lipid hidroperoksitlerdir (LOOH). Lipit peroksidasyonu sırasında ikincil ürünler olarak

oluşabilen birçok farklı aldehit arasında, MDA, propanal, hexanal ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) çeşitli bilimsel araştırmalarda incelenmiş ve MDA, lipid peroksidasyonunun en mutajenik ürünü gibi görünürken, 4-HNE en toksik üründür (Esterbauer ve ark., 1982, 1991).



Şekil 2.11. ROS'a bağlı oluşan lipid peroksidasyon ürünleri
(Özcan ve ark., 2015)

MDA, tiyobarbitürik asit (TBA) ile kolayca reaksiyona girdiği için, omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu için uygun bir biyobelirteç olarak uzun süredir kullanılmaktadır (Pryor, 1989).

2.10. Reaktif Oksijen Türleri

Tablo 2.1. Reaktif oksijen türleri

Reaktif oksijen türleri (ROS)			
Radikaller		Radikal olmayanlar	
Süperoksit	O_2^-	Hidrojen Peroksit	H ₂ O ₂
Hidroksil	OH^-	Singlet oksijen	1O_2
Peroksil	ROO^-	Peroksit	ROOR
Alkoksil	RO^-	Ozon	O ₃
Lipit peroksil	LOO-	Lipid hidroperoksit	LOOH

Birçok enzimatik reaksiyon ve metabolik olay başlıca endojen reaktif kaynaklar olarak kabul edilmiştir. Endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS), ksantin oksidaz, dopaminerjik nöronların yıkımı, peroksizom oksidazlar, sitokrom P-450 oksidaz, mitokondriyal solunum, doymamış yağ asitleri, demir ve inflamatuvar yanıtlar ROS'un en yaygın kaynaklarıdır (Kaur ve ark.,2017).

ROS'un zararlı sonuçları arasında esas olarak lipid peroksidasyonuna bağlı DNA hasarı, iltihaplanma ve protein modifikasyonunu sayabiliriz. Daha sonraki süreçte ise ROS hücresel işlev bozukluğuna ve hatta hücre ölümüne yol açar (Dimeo ve ark.,2016).

Tablo:2.2. Aktif oksijen türlerinin hücre içi ve hücre dışı kaynakları

Hücre içi kaynaklar	Hücre dışı kaynaklar
Mitokondri	Sigara-sigara dumanı
Endoplazmik retikulum	Ultraviyole ışınlar
Peroksizom	İyonlaştırıcı radyasyon
Fagositler	Hava- su kirliliği
Sitokrom p450	Ozon
NADPH oksidaz	Kemoterapik ilaçlar
Nitrik oksit sentaz	Böcek öldürücüler
Ksantin oksidaz	Organik çözücüler

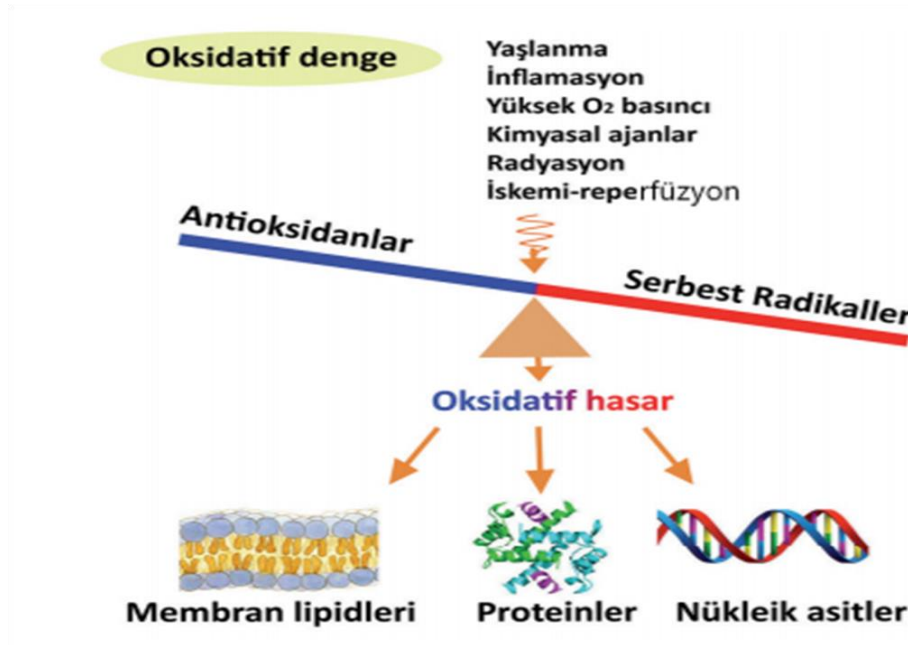
Hem proteinleri	Alkol
Metal iyon reaksiyonları	Metaller

Serbest oksijen radikalleri sentezinin etkileri: Membran lipid peroksidasyonu membran geçirgenliğini artırır. Serbest radikallerin etkisi, proteinlerdeki sistein sülfidril grupları gibi amino asit kalıntılarını oksitleyerek nükleer ve mitokondriyal DNA'nın oksidasyonuna neden olur.

Tüm bu serbest oksijen radikali etkileri sonucunda hücrel hasar meydana gelir. Artan hücre içi ROS ve serbest radikaller, hücre hasarının önemli nedenleridir

2.11. Parkinson Hastalığı ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller ile bunlara karşı temizleyici etki gösteren antioksidanlar arasındaki hasas dengenin oksidan tarafına doğru bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır (Yan, 2014).



Sekil 2.12. Oksidatif stres

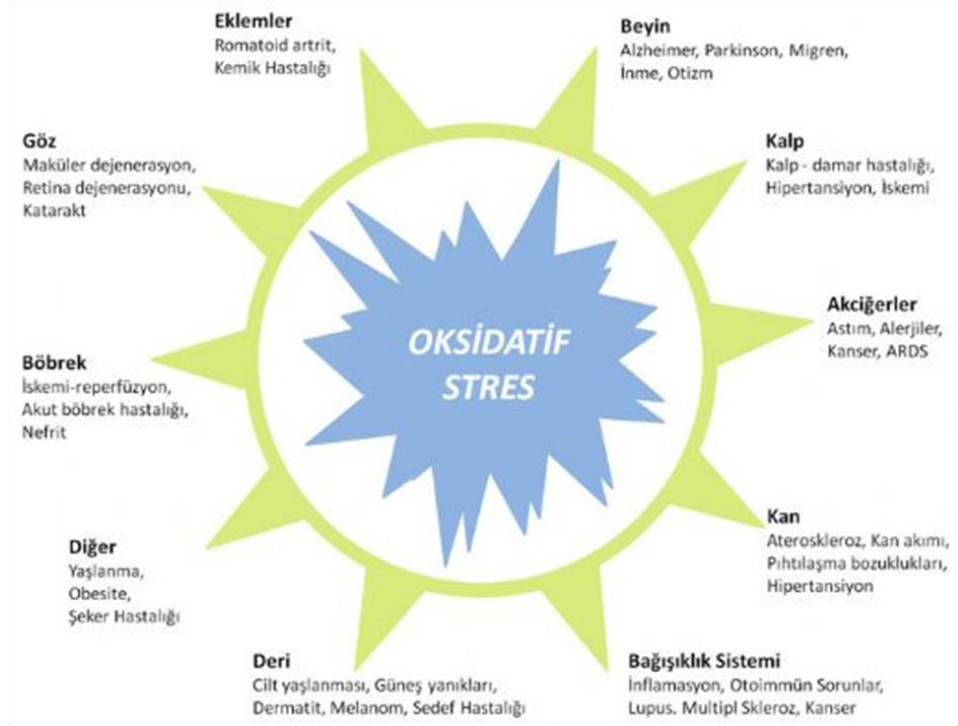
(Özcan ve ark., 2015)

Serbest radikallerin fazla üretimi ile DNA , RNA ve lipid gibi biyomoleküllerin yapısı bozulur ve oksidatif hasara sebep olurlar. Bunun sonucunda yaşlanma ve hastalıkların ortaya çıkması da kaçınılmazdır (Uttara vd., 2009).

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu, iltihaplanma, radyasyon, yaşlanma, oksijenin normalden daha yüksek kısmi basınçları (pO₂), ozon (O₃), nitrojen dioksit (NO₂), kimyasallar ve ilaçlar gibi uyarıların etkisi ile çoğalır (Sies ve ark, 2017).

Serbest radikaller hücrelerin, lipitler, proteinler, DNA, karbonhidratlar ve enzimler dahil olmak üzere tüm hayati bileşiklerine saldırırlar. Süperoksit ve hidroksil radikali sitoplazma, mitokondri, nükleus ve ER membranlarında lipid peroksidasyonunu başlatır.

Membran geçirgenliği, membran lipid peroksidasyonunun bir sonucu olarak artar. Serbest radikallerin etkisi, proteinlerdeki sistein sülfhidril grupları gibi amino asit kalıntılarını oksitleyerek nükleer ve mitokondriyal DNA'nın oksidasyonuna neden olur. Tüm bu serbest oksijen radikali etkileri sonucunda hücre hasarı meydana gelir. Artan hücre içi reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikaller, hücre hasarının önemli nedenleridir.



Şekil 2.13. Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan hastalıklar

www.Stres.gen.tr

Enerjisini yalnızca oksidatif metabolizmadan alan beyin dokusu, vücudun oksijeninin çoğunu kullanır. Nöronların oksidatif fosforilasyonu sırasında, yüksek enerjili elektronların mitokondriyal ETS' den kaçmasıyla serbest radikaller oluşur. Toplam vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturan beyin, vücut tarafından kullanılan oksijenin % 20'sini kullanır bu yüzden oksidatif strese karşı oldukça hassastır (P. H. Evans, 1993).

Beyin hücre zarları büyük ölçüde doymamış yağ asitlerinden meydana geldiğinden lipid peroksidasyon reaksiyonlarında serbest radikaller için substrat konumundadırlar. Bununla beraber beyin çok az katalaz içerdiğinden savunma mekanizması oldukça zayıftır. Beyinde glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz (SOD) enzimleri ile glutatyon ve E vitamini düzeyleri de oldukça sınırlıdır. Bu yüzden sinir hücreleri anatomik olarak hasara uğramaya meyillidir. Rejenerasyon kapasitesi sınırlı olan beyinde, serbest radikallerin oluşmasına neden olan Fe gibi metallerde spesifik bölgelerde birikebilirler (Reed, 2011b).

2.12.İskemi Modifiye Albümin (İMA)

Albümin, kanda bol miktarda bulunan, 585 amino asit kalıntısı içeren ve karaciğerde sentezlenen, birçok farklı işlevi olan bir proteindir. Albüminin yarı ömrü 19-20 gündür ve 6.5 kDa ağırlığındadır (Chawla ve ark., 2006; Tolosa ve ark., 2021).

Fizyolojik koşullar altında, karaciğerde hepatositler tarafından her gün yaklaşık 10-15 gram Albümin üretilir, hücre içi depolama hiç olmaz veya çok düşük düzeyde olur. Sentezi insülin, kortizol ve büyüme hormonu gibi hormonlar tarafından uyarılırken interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü α 1,2 gibi proinflamatuvar maddeler tarafından inhibe edilir. Dolaşıma salındıktan sonra, yaklaşık %30-40'ı kan dolaşımında tutulurken, geri kalanı, konsantrasyonunun düşük olduğu (1.4 g/dL) interstiyumda dağılır. Albümin birçok dokuda katabolize edilebilir, ancak esas olarak kaslar, karaciğer ve böbreklerde katabolize edilir (T. W. Evans, 2002; Nicholson ve ark., 2000).

Albümin, endojen (kolesterol, yağ asitleri, bilirubin, tiroksin) veya eksojen maddeler (yani ilaçlar ve toksinler), geçiş metali iyonları ve gaz (nitrik oksit [NO]) gibi çok çeşitli hidrofobik molekülleri bağlar ve taşır (Fanali ve ark., 2012; Garcia-Martinez ve ark., 2013).

Albümin ayrıca, ROS güçlü temizleyicileri olarak işlev gören sistein-34 (Cys-34) bölgesinde lokalize olan hücre dışı indirgenmiş sülfhidril gruplarının ana kaynağıdır. Antioksidan işlevi ayrıca, bakır, kobalt, nikel, çinko ve demir dahil olmak üzere birçok metal iyonunu molekülün N-terminal kısmında bağlama kapasitesinde bulunur. Dolayısıyla bu iyonların serbest radikaller üreten birçok kimyasal reaksiyonu katalize etmesi engellenir. Sonuç olarak, Albümin vücuttaki ana dolaşımdaki antioksidan sistemi temsil eder (SADLER ve ark., 1994; Sokołowska ve ark., 2009).

Serbest radikal hasarı, enerji kaynaklı membran hasarı, serbest demir ve bakıra maruz kalma, asidoz ve hipoksi gibi durumlarda albüminin N- terminal ucu modifiye edilerek Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} gibi geçişli metalleri bağlama yeteneği azalır.

Albüminin bu modifiye olmuş şekline iskemik modifiye albümin (İMA) olarak adlandırılır (Gaze, 2009).

ROS üretiminin arttığı zamanlarda oksidatif stresin etkisiyle hızlanan iskemi-reperfüzyon hasarının ilerlemesine bağlı olarak proteinler ve yağlar gibi bazı moleküllerde biyokimyasal değişiklikler ortaya çıkmaktadır (Valko vd., 2007).

Vücuttaki demir seviyesinin oksidan strese olan etkisini incelemek için İMA düzeylerinden faydalanılabilir.

2.13. Malondialdehit (MDA)

Oksidatif stres, birçok hastalığın nedeni olarak gösterilir ve yaşlanma sürecindeki rolü yadsınamaz.

Kimyasal olarak MDA, karbon 1 ve karbon 3 konumlarında iki aldehit grubu bulunan üç karbon molekülünden oluşan, küçük ve reaktif bir organik moleküldür (Farmer ve Mueller, 2013). MDA vücutta serbest halde ya da doku içerikleriyle kompleks şekilde bulunur ve lipidlerde çapraz bağlanmaya sebep oldukları bilinmektedir.

Lipitler oksidatif stresten en fazla etkilenen dokular arasında yer aldığı bilinmektedir. Lipid oksidasyonu nedeniyle başta aldehitler olmak üzere birçok yan ürün ortaya çıkmaktadır. Bu moleküller yüksek reaktiviteleri nedeniyle, hücrelerin içine ve dışına hareket edebilir, nükleik asitler ve proteinler gibi biyomoleküllere geri dönüşümsüz şekilde oksidatif hasara neden olmaktadır (Uchida, 2000).

MDA, çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunun en önemli ürünlerinden olup uzun süredir, oksidatif stres düzeylerini ölçmek için bu molekülü değerlendirmek üzere çeşitli yöntemlerle ölçülerek oksidatif stres çalışmalarında kullanılmaktadır (del Rio ve ark., 2005).

MDA' nın tiyobarbitürik asit (TBA) reaktivitesi ile ölçümü, lipid peroksidasyonunu değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan yöntemdir (Draper & Hadley, 1990).

ROS' ların neden olduğu lipid peroksidasyonu sonucunda birincil ürünler olarak lipid hidroperoksitleri (LOOH) ve ikincil ürünler olarakta MDA, propanal, hexanal ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) çeşitli araştırmalarda tespit edilmiştir. Bunların arasında MDA'nın lipid peroksidasyonunun en mutajenik, 4-HNE en toksik ürünü olduğu belirtilmiştir (Esterbauer ve ark, 1982, 1991).

2.14. Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total Oksidan Seviye (TOS)

Oksidatif stresin ölçülmesinde kullanılan belirteçlerin tek tek değerlendirilmesi çok fazla vakit alır ve de pahalıdır. Bu nedenle TOS ,TAS ölçülür ve oksidatif stres indeksi (OSI) hesaplanarak net oksidan ve antioksidan arasındaki denge belirlenir.

2.15. Antioksidanlar

Bir bileşiğin oksitlenmesini geciktiren veya engelleyen bileşiklere antioksidan denir. Hücrede düşük konsantrasyonlarda bulunabilen antioksidanlar, oksidatif stres, DNA mutasyonu, karsinogenez ve hücre hasarına sebep olan süreçleri azaltarak etkili olur. Antioksidan savunma sistemlerinin bir bölümü aktif oksijen türlerinin oluşumunu engelleyen ve oluşanları durdurup yakalayan bileşikleri kapsar. Antioksidanlar enzim ve enzim olmayanlar olarak iki gruba ayrılır.

Tablo 2.3. Antioksidanlar

Enzimatik antioksidanlar	Nonenzimatik antioksidanlar	
Superoksit Dismütaz (SOD)	Vitamin A	Sistein
Glutatyon Peroksidaz (GPX)	Vitamin C	Likopen
Katalaz	Vitamin E	Mannitol
Glutatyon (GSH)	Selenyum	Koenzim Q
Peroksiredoksin (PRX)	Glutatyon	Çinko
NADPH Kinon Oksidoredüktaz	Transferrin	Albümin
İzositrat Dehidrogenaz	Ubikinon	Resveretrol

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Denek Seçimi

Çalışma için Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 22.10.2021 tarih ve E.80038 sayılı 'Etik Kurul Onayı' alındı. Balıkesir Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi ve Nöroloji polikliniklerine başvuran hastalar arasında çalışmaya dâhil edilme kriterlerine uyan

- Hasta Grubu 1: Yeni Parkinson tanısı konmuş 19 hasta
- Hasta Grubu 2: Parkinson tanısı konmuş ilaç tedavisi uygulanmış 30 hasta
- Kontrol Grubu: Sağlıklı bireylerden 25 kişi çalışmaya dâhil edildi.

3.2. Hastaların Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- 45- 90 yaşları arasında
- Klinik olarak Birleşik Krallık Parkinson Beyin Bankası Kriterlerine göre kesin Parkinson hastalığı tanısı almış olmak,
- Parkinson ile karışabilecek diğer durumların dışlanmış olması.

3.3. Hastaların Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

- Parkinson hastalığı tanısı kesin olmayan hastalar,
- Kontrol grubuna alınması planlanan kişilerin nörodejeneratif bir hastalığı veya ilaç kullanımını olması,
- 45 yaşın altı ve 90 yaşının üzerinde olmak,

3.4. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışma grubunda yer alan tüm hastalardan 10-12 saatlik açlıktan sonra sabah alınan venöz kan örnekleri 4000 rpm'de, 15 dakika süreyle +4 °C'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve ayrılan serumlar analize kadar -80 °C'de saklandı.

3.5. Kan Analizlerinin Yapılması

Yeni Parkinson tanısı konmuş hastalardan ,Parkinson ilaç tedavisi uygulanmış hastalardan ve kontrol grubundan alınan kanlardan serumda TOS, TAS parametrelerini fotometrik ve İMA MDA, düzeylerinin, ELISA yöntemi ile ölçülerek üç grup arasındaki seviye değişimleri incelenecektir.

Serumda MDA düzeyleri SunRed marka Referans numarası:DZE201121372 , Lot numarası :202208 olan İMA düzeyleri Referans numarası:DZE201121373 , Lot numarası :202208 olan ELISA test kiti kullanılarak 'Thermo Scientific-Varioskan Flash Multimode Reader' marka ELISA okuyucu ile sonuçlandırıldı. TAS düzeyleri ise Rel Assay Diagnostics marka Referans numarası: RL0017, Lot numarası: TZ22130A olan kit ve Refrans numarası: RL0024, Lot numarası NN221410 olan Rel Assay Diagnostics marka TOS kiti kullanılmış ve ölçümler firmanın tavsiye ettiği yonteme göre yapılmıştır (*Rel Assay Diagnostics, t.y.; Rel Assay Diagnostics TOS | Total Oxidant Status Summary and Explanation Principle of Assay, t.y.*). TOS ölçüm birimi $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$, TAS ölçüm birimi $\text{mmol Trolox}/\text{L}$ olarak verilmiştir.

3.6. Kan Analiz Sonuçlarının İstatistiksel Analizinin Yapılması

Çalışmada elde edilen verilerin analizi, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 istatistik paket programı ile yapıldı. Dağılımların normalliğinin değerlendirilmesinde uygun istatistiksel yöntemler (Kolmogorov Smirnov veya Shapiro Wilkis) ve görsel grafikler kullanıldı. Normal dağılan verilerde ikiden fazla grup karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanılırken post-hoc karşılaştırmalarda

Tukey testi kullanıldı. Normal dağılmayan bağımsız 3 grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi yapıldı. Normal dağılmayan 3 grubun ikili karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmış olup değerlendirme öncesi bonferroni düzeltmesi yapıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde çapraz tablolar oluşturularak ki-kare testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $P<0.05$ kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Grupların Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Balıkesir Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji polikliniklerine başvuran hastalar arasından, çalışmaya dâhil edilme kriterlerine uyan ve yaşları 45-90 arasında değişen 21'i kadın 9'u erkek 30 kişi Parkinson hasta grubunu oluşturdu.12'si kadın 7'si erkek 19 kişi yeni tanı Parkinson grubunu oluşturdu.12'si kadın 13'ü erkek 25 kişi kontrol grubumuzu oluşturdu. Çalışmamıza 30'u Parkinson hastası , 18'i yeni tanı Parkinson hastası 25'i kontrol grubunda olmak üzere toplam 74 kişi katılmıştır.

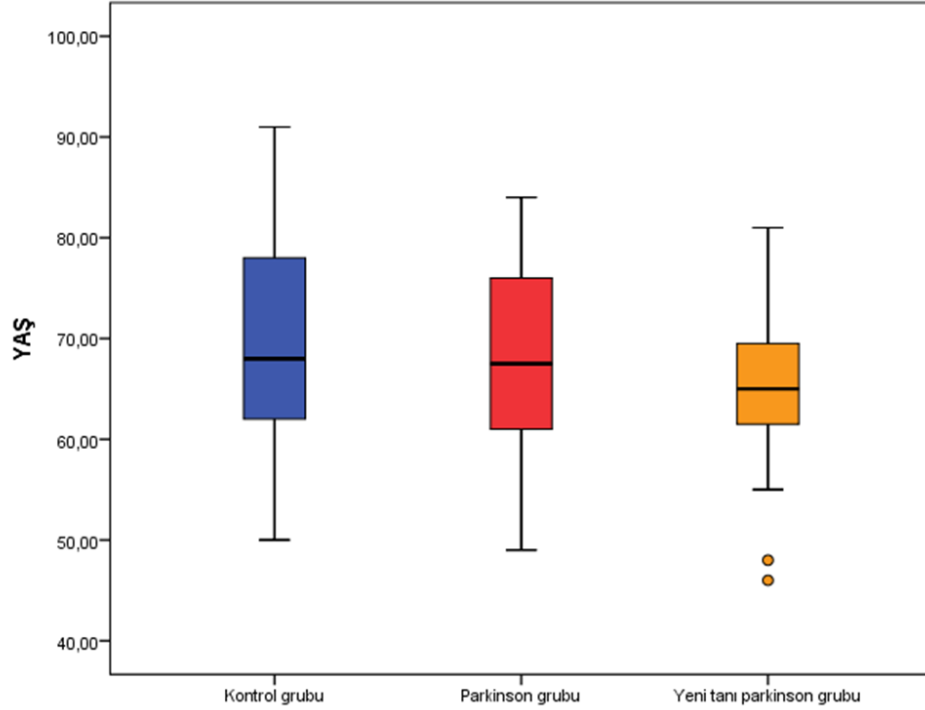
Tablo 4.1. Çalışmaya katılan grupların cinsiyetlere göre dağılımı

		Cinsiyet		Total	P
		Kadın	Erkek		
Kontrol grubu	N	12	13	25	0.243
	%	48.0%	52.0%	100.0%	
Parkinson grubu	N	21	9	30	
	%	70.0%	30.0%	100.0%	
Yeni tanı Parkinson grubu	N	12	7	19	
	%	63.2%	36.8%	100.0%	

Gruplar arasında cinsiyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0.243).

4.2. Grupların Yaşa Göre Dağılımı

Çalışmaya katılan gruplardan Parkinson grubu yaş ortalaması \pm SS değeri 67.4 ± 9.8 iken yeni tanı alan Parkinson hastalarında 64.2 ± 8.7 ve kontrol grubunda 68.1 ± 11.9 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p = 0.436$).



Şekil 4.1. Çalışmaya katılan grupların yaş dağılımları

4.3. Grupların TAS Değerleri Açısından Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan gruplar arasında TAS ortalama \pm SS değeri kontrol grubunda 2.0 ± 0.3 Parkinson grubunda 1.9 ± 0.2 ve yeni tanı Parkinson grubunda 2.0 ± 0.4 olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.252$).

Tablo.4.2. Çalışmaya katılan grupların yaş ve TAS değerleri

	Kontrol grubu			Parkinson grubu			Yeni tanı Parkinson grubu			P
	N	Ortalama	Std. sapma	N	Ortalama	Std. sapma	N	Ortalama	Std. sapma	
YAŞ	25	68.1	11.9	30	67.4	9.8	19	64.2	8.7	0.436
TAS	25	2.0	0.3	30	1.9	0.2	19	2.0	0.4	0.252

4.4. Grupların TOS Değerleri Açısından Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan gruplar arasında kontrol grubu katılımcılarının TOS ortanca (minimum –maksimum) değerleri 8.0 (4.5-25.9)µmol/L iken Parkinson grubunda 6.8 (4.0-16.7)µmol/L ve yeni tanı Parkinson hastalarında 8.3 (5.4-43.7) µmol/L olarak bulundu.3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p =0.432).

Tablo 4.3. Çalışmaya katılan grupların TOS değerleri

	Kontrol grubu				Parkinson grubu				Yeni tanı Parkinson grubu				P
	N	Medyan	Minimum	Maksimum	N	Medyan	Minimum	Maksimum	N	Medyan	Minimum	Maksimum	
TOS	24	8.0	4.5	25.9	8	6.8	4.0	16.7	18	8.3	5.4	43.7	0.432

4.5. Grupların İMA Değerleri Açısından Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan gruplar arasında İMA ortanca (minimum-maksimum) değeri 60.1 (33.4-264.1) ng/mL iken Parkinson ve yeni tanı Parkinson hastalarında bu değer sırasıyla 56.9 (37.4-131.8) ng/mL ve 59.8 (28.9-210.2) ng/mL olarak belirlendi 3 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.926).

Tablo 4.4. Çalışmaya katılan grupların İMA değerleri

	Kontrol grubu				Parkinson grubu				Yeni tanı Parkinson grubu				P
	N	Medyan	Minimum	Maksimum	N	Medyan	Minimum	Maksimum	N	Medyan	Minimum	Maksimum	
İMA	24	60.1	33.4	264.1	30	56.9	37.4	131.8	18	59.8	28.9	210.2	0.926

4.6. Grupların MDA Değerleri Açısından Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan gruplar arasında kontrol grubu MDA düzeyi ortanca(minimum-maksimum) değerleri 12.2(5.2-104.5) nmol/mL, Parkinson grubu MDA düzeyi 11.3(6.9-17.2) nmol/mL ve yeni tanı Parkinson grubu MDA düzeyleri 14.0 (10.3-64.7) nmol/mL olarak bulundu.3 grup MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (p =0.016).

Tablo 4.5.Çalışmaya katılan grupların MDA değerleri

	Kontrol grubu				Parkinson grubu				Yeni tanı Parkinson grubu				P
	N	Medyan	Minimum	Maksimum	N	Medyan	Minimum	Maksimum	N	Medyan	Minimum	Maksimum	
MDA	25	12.2	5.2	104.5	30	11.3	6.9	17.2	18	14	10,3	64.7	0.016

Yapılan 2'li karşılaştırmalarda Parkinson grubu–kontrol grubu ($p=0.368$) ve kontrol grubu-yeni tanı Parkinson grubu ($p=0.496$) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmişken Parkinson grubu–yeni tanı Parkinson grubu arasında ($p=0.014$) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.6.. Çalışmaya katılan grupların ikili MDA değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	Test istatistiği	Standart Hata	Standart Test İstatistiği	Anlamlılık	P
Parkinson-Kontrol	8.867	5.746	1.543	0.123	0.368
Parkinson-Yeni tanı Parkinson	-17.967	6.326	-2.84	0.005	0.014
Kontrol -Yeni tanı Parkinson	-9.1	6.559	-1.387	0.165	0.496

5.TARTIŞMA

Yaşlanma sonucunda beyin dokusunda ve fonksiyonlarında önemli değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler canlının yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Yüksek metabolik aktivitesi nedeniyle beyin diğer organlara göre çok daha fazla miktarda moleküler oksijen kullanır. Buna bağlı olarak daha fazla serbest radikal ortaya çıkmaktadır. Yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan değişikliklerden biri olan nöronal doku kaybının bir nedeni de toksik serbest radikaller ve bunlara karşı oluşan savunma mekanizmalarındaki değişimlerdir. Bu dengenin bozulması ile çoklu doymamış yağ asidi bakımından zengin olan beyin serbest radikallere karşı daha hassas ve savunmasız kalmaktadır (Reiter, 1995).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, beyindeki oksidatif stresin, Parkinson hastalığının gelişimi sırasında eksitotoksisite ve mitokondriyal disfonksiyondan sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Oluşumlarında çevresel ve genetik risk faktörlerinin de rol oynadığı tespit edilmiştir. Serbest radikallerin oluşumu, makromoleküllerde ve hücre organellerinde peroksidatif nöronal dejenerasyona neden olur (Reed, 2011b).

Enerjisini yalnızca oksidatif metabolizmadan alan beyin dokusu, vücudun oksijeninin çoğunu kullanır. Nöronların oksidatif fosforilasyonu sırasında, yüksek enerjili elektronların mitokondriyal ETS' den kaçmasıyla serbest radikaller oluşur. Toplam vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturan beyin, vücut tarafından kullanılan oksijenin %20'sini kullanır bu yüzden oksidatif strese karşı oldukça hassastır (Evans, 1993).

ROS ve RNS, lipitler, temel hücresel proteinler ve DNA gibi çeşitli önemli biyomoleküllere zarar verebilir ve PH dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalığın patogenezinde yer alabilir (Miller ve ark., 2009).

Parkinson hastalığında SN hücrelerinin kademeli ölümü vardır. Başka bir deyişle, serbest radikaller, SN nöronlarının yıkımına sebep olmakta ve bunun sonucunda Parkinson hastalığına en önemli katkıyı yapmaktadırlar. Organizmalar, serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasardan kendilerini korumak için birçok savunma mekanizmasına sahiptir. Bu mekanizmaların öncüleri SOD, CAT ve GSH-Px enzimleridir (Ianaş ve ark., 1991).

Kirbas A ve ark. yaptığı çalışmada oksidan moleküllerin genel bir göstergesi olan TOS seviyeleri PH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve TAS düzeylerinin PH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır (Kirbas ve ark., 2014).

Verna ve ark. yaşları 35-70 arasında değişen 240 Parkinson hastası grubu (180 kadın-60 erkek) ve başka bir hastalığı olmayan ve yaşları 37-72 arasında değişen 150 sağlıklı birey (114 erkek-36 kadın) kontrol grubu olarak alınmış. Yapılan çalışmada TAS ve TOS kan plazmasında (Erel, 2004, 2005), tarafından geliştirilen kolorimetrik yöntemle ölçülmüştür.

Sonuç olarak hastalık süresindeki artışla (hastalığın ilerlemesi) ile TAS azalırken, TOS arttığı gözlemlenmiştir (Verma ve ark., 2015).

Emir ve ark. 40 kişilik Parkinson grubu ve 40 kişilik kontrol grubu belirleyerek yaptıkları çalışmada TOS seviyesi Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir. İki grup arasındaki TAS değerleri arasında ise herhangi bir fark bulunamamıştır.

Bu çalışmada ise kontrol grubu, Parkinson grubu ve yeni tanı Parkinson grubu arasında TAS ve TOS değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır.

PH görülme riskini artıran bir diğer çevresel etken ise demir ve kurşun gibi ağır metallerdir. Bu tarz ağır metaller özellikle SN da birikerek oksidatif strese yol açarak PH oluşumuna zemin hazırlamaktadır (Chin-Chan ve ark., 2015). Oksidatif hasarın meydana gelmesinde demirin de rolü vardır. İskemi sırasında oluşan oksidatif serbest radikallerin etkisiyle albümin molekülünün N terminal ucunda bazı kimyasal

değişiklikler meydana gelir. Bu koşullarda oluşan yeni albümin molekülüne “iskemi modifiye albümin (İMA)” olarak adlandırılır (Bilgili ve ark., 2017).

Oksidatif stresin bir sonucu olarak İMA değerinin yükseldiği ve bu parametrenin yeni bir biyobelirteç olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (Awadallah ve ark., 2012).

Literatürde PH’ de İMA seviyeleri ile ilgili herhangi bir çalışma tespit edilememiştir ancak nörodejeneratif hastalık grubundan olan Alzheimer hastalığı ile ilgili olarak 32 AH ve 32 kontrol grubundan oluşan Can ve ark. yaptığı çalışmada; İMA seviyeleri karşılaştırılmış ve kontrol grubundaki ve AH İMA seviyeleri sırasıyla 0.38 ± 0.08 ve 0.49 ± 0.09 ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulduklarını belirtmişlerdir ($p < 0.05$).

Beyinde serbest radikallerin artmasıyla, plazma antioksidanlarının hızlı bir şekilde tüketilmesine yol açabileceği bilinmektedir. Bu nedenle, nörodejeneratif hasara neden olan patolojik değişikliklerin gelişmesine yol açabilmektedir (Can ve ark., 2013).

Bu çalışmada ise kontrol grubu, Parkinson grubu ve yeni tanı Parkinson grubu arasında İMA değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p = 0.926$).

Ancak 19-20 gün yarılanma ömrü olduğu için daha geniş kapsamlı bir çalışmada değerlendirilmesi uygun olabilir.

Sinir sistemi, istirahat halindeyken bile, toplam oksijen alımının tahminen %20’ sini kullanır (Miller ve ark., 2009). Oksijen tüketimi, serbest radikallerin üretimine yol açar ve beyindeki daha yüksek oksijen kullanılması, daha da fazla reaktif oksijen/nitrojen türüne yol açar (Shukla ve ark., 2011).

Lipitler oksidatif stresten en fazla etkilenen dokular arasında yer aldığı bilinmektedir. Lipid oksidasyonu nedeniyle başta aldehitler olmak üzere birçok yan ürün ortaya çıkmaktadır. Bu moleküller yüksek reaktiviteleri nedeniyle, hücrelerin

içine ve dışına hareket edebilir, nükleik asitler ve proteinler gibi biyomoleküllere geri dönüşümsüz şekilde oksidatif hasara neden olmaktadır (Uchida, 2000).

MDA, çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunun en önemli ürünlerinden olup uzun süredir, oksidatif stres düzeylerini ölçmek için bu molekülü değerlendirmek üzere çeşitli yöntemlerle ölçülerek oksidatif stres çalışmalarında kullanılmaktadır (del Rio ve ark., 2005).

ROS' ların neden olduğu lipid peroksidasyonu sonucunda birincil ürünler olarak lipid hidroperoksitleri (LOOH) ve ikincil ürünler olarakta MDA, propanal, hexanal ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) çeşitli araştırmalarda tespit edilmiştir. Bunların arasında MDA'nın lipid peroksidasyonunun en mutajenik, 4-HNE en toksik ürünü olduğu belirtilmiştir (Esterbauer ve ark, 1982, 1991).

(Shukla ve ark., 2006) beyin omurilik sıvısındaki (BOS) MDA düzeyleriyle ilgili 21 kişilik PH hastalarında ve 20 kişilik kontrol grubuyla yapmış oldukları çalışmada Parkinson grubunun kontrol grubuna göre MDA düzeyleri artış eğilimi göstermiş ancak değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Molina ve ark. 37 kişiden oluşan Parkinson ve kontrol gruplarında yaptıkları çalışmada PH grubu ve kontrollerde ortalama serum MDA seviyeleri anlamlı farklılık göstermemiştir. (sırasıyla 8.7 ± 0.51 ve 8.8 ± 0.48 nmol/ml) (Molina ve ark., 1992).

Çokal ve ark. yapmış olduğu çalışmada 29 PH grubu ve 32 kontrol grubunun kandaki MDA düzeyleri karşılaştırılmış iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p = 0.789$) (Çokal ve ark., 2017).

Bu çalışmada ise MDA değerleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p = 0.016$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda aradaki farkın Parkinson grubu ile yeni tanı Parkinson grubu arasında olduğu belirlenmiştir.

Tablo:5.1 Çalışmaya katılan grupların MDA değerleri açısından değerlendirilmesi

Parkinson grubu –kontrol grubu	P =0.368
Parkinson grubu – yeni tanı Parkinson grubu	P =0.014
Kontrol grubu – yeni tanı Parkinson grubu	P =0.496

Bu çalışmada Çokal ve ark. yapmış olduğu çalışmada olduğu gibi Parkinson grubu ile kontrol grubu arasında fark gözlenmemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Nörodejeneratif hastalık grubunda yer alan ve etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen Parkinson hastalığında oluşan klinik tablonun ortaya çıkmasında oksidatif stresinde etken olabileceği düşünülmektedir.

Yeni tanı alan ve tedavi sürecinde olan Parkinson hastalığında yaptığımız çalışmada oksidatif stres belirteçlerinden olan IMA TAS ve TOS düzeylerinde sonuç anlamlı bulunamamıştır.

Lipit peroksidasyon ürünü olan MDA ölçümü bu çalışmada anlamlı olarak bulunmuştur. Yeni tanı alan Parkinson hastalarında MDA değerlerinin, eski tanıli tedavi sürecindeki Parkinson hastalarına göre yüksek olması oksidan ve antioksidan dengesinin oksidan lehine bozulmalar nedeniyle ortaya çıktığının göstergesi olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamız ve diğer benzer çalışmalarda, ileri yaşla birlikte artan Parkinson prevalansının sebepleri arasında Oksidanların artması ve/veya antioksidan sistemdeki bütünlüğün bozulmasının olabileceği fikrini desteklemektedir.

İleri yaşlarda Antioksidan sistemin desteklenmesi, oksidatif stresten korunma Parkinson hastalarında tedavi ve prognozda olumlu etken olabilecektir. Bu nedenle daha geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Amor, S., Puentes, F., Baker, D., & van der Valk, P. (2010). Inflammation in neurodegenerative diseases. İçinde *Immunology* (C. 129, Issue 2, ss. 154-169). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03225.x>
- Arnautoglou, N. A., O'Brien, J. T., & Underwood, B. R. (2019). Dementia with Lewy bodies — from scientific knowledge to clinical insights. *Nature Reviews Neurology*, 15(2), 103-112. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0107-7>
- Awadallah, S. M., Atoum, M. F., Nimer, N. A., & Saleh, S. A. (2012). Ischemia modified albumin: An oxidative stress marker in β -thalassemia major. *Clinica Chimica Acta*, 413(9-10), 907-910. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.01.037>
- Barreto, G. E., Iarkov, A., & Moran, V. E. (2015). Beneficial effects of nicotine, cotinine and its metabolites as potential agents for Parkinsonâ€™s disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00340>
- Bast, A., Haenen, G. R. M. M., & Doelman, C. J. A. (1991). Oxidants and antioxidants: State of the art. *The American Journal of Medicine*, 91(3), S2-S13. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90278-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90278-6)
- Bilgili, S., Bozkaya, G., Tütüncüler, F. K., Akşit, M., & Yavuz, M. (2017). Investigation of ischemia modified albumin levels in iron deficiency anemia. *Turkish Journal of Biochemistry*, 42(3). <https://doi.org/10.1515/tjb-2016-0315>
- Bonifati, V., Rizzu, P., van Baren, M. J., Schaap, O., Breedveld, G. J., Krieger, E., Dekker, M. C. J., Squitieri, F., Ibanez, P., Joosse, M., van Dongen, J. W., Vanacore, N., van Swieten, J. C., Brice, A., Meco, G., van Duijn, C. M., Oostra, B. A., & Heutink, P. (2003). Mutations in the *DJ-1* Gene Associated with Autosomal Recessive Early-Onset Parkinsonism. *Science*, 299(5604), 256-259. <https://doi.org/10.1126/science.1077209>
- Burke, R. E., & O'Malley, K. (2013). Axon degeneration in Parkinson's disease. İçinde *Experimental Neurology* (C. 246, ss. 72-83). <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.01.011>
- Burré, J. (2015). The Synaptic Function of α -Synuclein. *Journal of Parkinson's Disease*, 5(4), 699-713. <https://doi.org/10.3233/JPD-150642>
- Can, M., Varlibas, F., Guven, B., Akhan, O., & Yuksel, G. A. (2013). Ischemia Modified Albumin and Plasma Oxidative Stress Markers in Alzheimer's Disease. *European Neurology*, 69(6), 377-380. <https://doi.org/10.1159/000339006>
- Chawla, R., Goyal, N., Calton, R., & Goyal, S. (2006). Ischemia modified albumin: A novel marker for acute coronary syndrome. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 21(1), 77-82. <https://doi.org/10.1007/BF02913070>
- Chin-Chan, M., Navarro-Yepes, J., & Quintanilla-Vega, B. (2015). Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00124>
- Clark, L. N., Nicolai, A., Afridi, S., Harris, J., Mejia-Santana, H., Strug, L., Cote, L. J., Louis, E. D., Andrews, H., Waters, C., Ford, B., Frucht, S., Fahn, S., Mayeux, R., Ottman, R., & Marder, K. (2005).

Pilot association study of the β -glucocerebrosidase N370S allele and Parkinson's disease in subjects of Jewish ethnicity. *Movement Disorders*, 20(1), 100-103. <https://doi.org/10.1002/mds.20320>

Coon EA, Singer W. Synucleinopathies. Continuum (Minneapolis, Minn). 2020 Feb;26(1):72-92. [doi: 10.1212/CON.0000000000000819](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000819).

Coon, S., Stark, A., Peterson, E., Gloi, A., Kortsha, G., Pounds, J., Chettle, D., & Gorell, J. (2006). Whole-Body Lifetime Occupational Lead Exposure and Risk of Parkinson's Disease. *Environmental Health Perspectives*, 114(12), 1872-1876. <https://doi.org/10.1289/ehp.9102>

Dahodwala, N., Shah, K., He, Y., Wu, S. S., Schmidt, P., Cubillos, F., & Willis, A. W. (2018). Sex disparities in access to caregiving in Parkinson disease. *Neurology*, 90(1), e48-e54. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004764>

de Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525-535. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9)

del Rio, D., Stewart, A. J., & Pellegrini, N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. İçinde *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* (C. 15, Issue 4, ss. 316-328). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.05.003>

Dextera, D. T., & Jenner, P. (2013). Parkinson disease: From pathology to molecular disease mechanisms. İçinde *Free Radical Biology and Medicine* (C. 62, ss. 132-144). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.018>

di Filippo, M., Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V., Rossi, A., & Calabresi, P. (2008). The Endocannabinoid System in Parkinson's Disease. *Current Pharmaceutical Design*, 14(23), 2337-2346. <https://doi.org/10.2174/138161208785740072>

Dorsey, E. R., Elbaz, A., Nichols, E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Adsuar, J. C., Ansha, M. G., Brayne, C., Choi, J.-Y. J., Collado-Mateo, D., Dahodwala, N., Do, H. P., Edessa, D., Endres, M., Fereshtehnejad, S.-M., Foreman, K. J., Gankpe, F. G., Gupta, R., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11), 939-953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)

Dorsey, E. R., Sherer, T., Okun, M. S., & Bloem, B. R. (2018). The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *Journal of Parkinson's Disease*, 8(s1), S3-S8. <https://doi.org/10.3233/JPD-181474>

Draper, H. H., & Hadley, M. (1990). *Malondialdehyde determination as index of lipid Peroxidation* (ss. 421-431). [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86135-I](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86135-I)

Dusek, P., Roos, P. M., Litwin, T., Schneider, S. A., Flaten, T. P., & Aaseth, J. (2015). The neurotoxicity of iron, copper and manganese in Parkinson's and Wilson's diseases. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 31, 193-203. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.05.007>

Duvoisin, R. (1987). *History Of Parkinsonism* (C. 32). Pharmac. Ther. Vol. 32, pp. 1 to 17, 1987 0163

Erel, O. (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry*, 37(2), 112-119. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2003.10.014>

Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103-1111. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008>

Esterbauer, H., Cheeseman, K. H., Dianzani, M. U., Poli, G., & Slater, T. F. (1982). Separation and characterization of the aldehydic products of lipid peroxidation stimulated by ADP-Fe²⁺ in rat liver microsomes. *Biochemical Journal*, 208(1), 129-140. <https://doi.org/10.1042/bj2080129>

- Esterbauer, H., Schaur, R. J., & Zollner, H. (1991). Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology and Medicine*, 11(1), 81-128. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(91\)90192-6](https://doi.org/10.1016/0891-5849(91)90192-6)
- Evans, P. H. (1993). Free radicals in brain metabolism and pathology. *British Medical Bulletin*, 49(3), 577-587. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072632>
- Evans, T. W. (2002). Review article: albumin as a drug-biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 16, 6-11. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.16.s5.2.x>
- Fanali, G., di Masi, A., Trezza, V., Marino, M., Fasano, M., & Ascenzi, P. (2012). Human serum albumin: From bench to bedside. *Molecular Aspects of Medicine*, 33(3), 209-290. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.12.002>
- Farmer, E. E., & Mueller, M. J. (2013). ROS-Mediated Lipid Peroxidation and RES-Activated Signaling. *Annual Review of Plant Biology*, 64(1), 429-450. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-050312-120132>
- Fearnley, J. M., & Lees, A. J. (1991). Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 114(5), 2283-2301. <https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2283>
- Fitzmaurice, C., Allen, C., Barber, R. M., Barregard, L., Bhutta, Z. A., Brenner, H., Dicker, D. J., Chimed-Orchir, O., Dandona, R., Dandona, L., Fleming, T., Forouzanfar, M. H., Hancock, J., Hay, R. J., Hunter-Merrill, R., Huynh, C., Hosgood, H. D., Johnson, C. O., Jonas, J. B., ... Naghavi, M. (2017). Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. *JAMA Oncology*, 3(4), 524. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
- Furlong, M., Tanner, C. M., Goldman, S. M., Bhudhikanok, G. S., Blair, A., Chade, A., Comyns, K., Hoppin, J. A., Kasten, M., Korell, M., Langston, J. W., Marras, C., Meng, C., Richards, M., Ross, G. W., Umbach, D. M., Sandler, D. P., & Kamel, F. (2015). Protective glove use and hygiene habits modify the associations of specific pesticides with Parkinson's disease. *Environment International*, 75, 144-150. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.11.002>
- Garcia-Martinez, R., Caraceni, P., Bernardi, M., Gines, P., Arroyo, V., & Jalan, R. (2013). Albumin: Pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*, 58(5), 1836-1846. <https://doi.org/10.1002/hep.26338>
- Gatto, N. M., Rhodes, S. L., Manthripragada, A. D., Bronstein, J., Cockburn, M., Farrer, M., & Ritz, B. (2010). α -Synuclein Gene May Interact with Environmental Factors in Increasing Risk of Parkinson's Disease. *Neuroepidemiology*, 35(3), 191-195. <https://doi.org/10.1159/000315157>
- Gaze, D. C. (2009). Ischemia Modified Albumin: A Novel Biomarker for the Detection of Cardiac Ischemia. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 24(4), 333-341. <https://doi.org/10.2133/dmpk.24.333>
- Genoud, S., Roberts, B. R., Gunn, A. P., Halliday, G. M., Lewis, S. J. G., Ball, H. J., Hare, D. J., & Double, K. L. (2017). Subcellular compartmentalisation of copper, iron, manganese, and zinc in the Parkinson's disease brain. *Metallomics*, 9(10), 1447-1455. <https://doi.org/10.1039/C7MT00244K>
- Gökçe Çokal, B., Yurtdaş, M., Keskin Güler, S., Güneş, H. N., Ataç Uçar, C., Aytaç, B., Durak, Z. E., Yoldaş, T. K., Durak, İ., & Çubukçu, H. C. (2017). Serum glutathione peroxidase, xanthine oxidase, and superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in patients with Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 38(3), 425-431. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2782-8>
- Goldman, S. M., Marek, K., Ottman, R., Meng, C., Comyns, K., Chan, P., Ma, J., Marras, C., Langston, J. W., Ross, G. W., & Tanner, C. M. (2019). Concordance for Parkinson's disease in twins: A 20-year update. *Annals of Neurology*, 85(4), 600-605. <https://doi.org/10.1002/ana.25441>
- Gutteridge, J. M. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry*, 41(12), 1819-1828. <https://doi.org/10.1093/clinchem/41.12.1819>

- Hare, D. J., & Double, K. L. (2016). Iron and dopamine: a toxic couple. *Brain*, *139*(4), 1026-1035. <https://doi.org/10.1093/brain/aww022>
- Hipkiss, A. R. (2007). Biological aspects of ageing. *Psychiatry*, Volume 6, Issue 12, 2007, Pages 476-479,
- Houlden, H., & Singleton, A. B. (2012). The genetics and neuropathology of Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, *124*(3), 325-338. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1013-5>
- Ianăș, O., Olinescu, R., & Bădescu, I. (1991). Melatonin involvement in oxidative processes. *Endocrinologie*, *29*(3-4), 147-153.
- Kalia, L. v., & Lang, A. E. (2016c). Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. *Nature Reviews Neurology*, *12*(2), 65-66. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.249>
- Kamel, F., Goldman, S. M., Umbach, D. M., Chen, H., Richardson, G., Barber, M. R., Meng, C., Marras, C., Korell, M., Kasten, M., Hoppin, J. A., Comyns, K., Chade, A., Blair, A., Bhudhikanok, G. S., Webster Ross, G., William Langston, J., Sandler, D. P., & Tanner, C. M. (2014). Dietary fat intake, pesticide use, and Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *20*(1), 82-87. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.09.023>
- Kenborg, L., Rugbjerg, K., Lee, P.-C., Ravnskjaer, L., Christensen, J., Ritz, B., & Lassen, C. F. (2015). Head injury and risk for Parkinson disease. *Neurology*, *84*(11), 1098-1103. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001362>
- Kirbas, A., Kirbas, S., Cure, M. C., & Tufekci, A. (2014). Paraoxonase and arylesterase activity and total oxidative/anti-oxidative status in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*, *21*(3), 451-455. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.04.025>
- Langston, J. W. (2017). The MPTP Story. *Journal of Parkinson's Disease*, *7*(s1), S11-S19. <https://doi.org/10.3233/JPD-179006>
- Lehman, E. J., Hein, M. J., Baron, S. L., & Gersic, C. M. (2012). Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. *Neurology*, *79*(19), 1970-1974. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826daf50>
- Marras, C., Beck, J. C., Bower, J. H., Roberts, E., Ritz, B., Ross, G. W., Abbott, R. D., Savica, R., van den Eeden, S. K., Willis, A. W., & Tanner, C. (2018). Prevalence of Parkinson's disease across North America. *Npj Parkinson's Disease*, *4*(1), 21. <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0058-0>
- Miller, R. L., James-Kracke, M., Sun, G. Y., & Sun, A. Y. (2009). Oxidative and Inflammatory Pathways in Parkinson's Disease. *Neurochemical Research*, *34*(1), 55-65. <https://doi.org/10.1007/s11064-008-9656-2>
- Molina, J., Jiménez-Jiménez, F. J., Fernandez-Calle, P., Lalinde, L., Tenias, J., Pondal, M., Vazquez, A., & Codoceo, R. (1992). Serum lipid peroxides in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, *136*(2), 137-140. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(92\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0304-3940(92)90033-4)
- Nicholson, J. P., Wolmarans, M. R., & Park, G. R. (2000). The role of albumin in critical illness. *British Journal of Anaesthesia*, *85*(4), 599-610. <https://doi.org/10.1093/bja/85.4.599>
- Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Rodriguez, M., Lanciego, J. L., Artieda, J., Gonzalo, N., & Olanow, C. W. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, *23*, S8-S19. [https://doi.org/10.1016/S1471-1931\(00\)00028-8](https://doi.org/10.1016/S1471-1931(00)00028-8)
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., & Yönden, Z. (2015). Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, *6*(3). <https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2015.03.0545>
- Parkinson, J. (2002). NEUROPSYCHIATRY CLASSICS An Essay on the Shaking Palsy Member of the Royal College of Surgeons PREFACE. İçinde *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (C. 14, Issue 2).

- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Pryor, W. A. (1989). On the detection of lipid hydroperoxides in biological samples. *Free Radical Biology and Medicine*, 7(2), 177-178. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(89\)90010-5](https://doi.org/10.1016/0891-5849(89)90010-5)
- Radak, Z., Zhao, Z., Goto, S., & Koltai, E. (2011). Age-associated neurodegeneration and oxidative damage to lipids, proteins and DNA. *Molecular Aspects of Medicine*, 32(4-6), 305-315. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.010>
- Raniga, P. v., di Trapani, G., & Tonissen, K. F. (2017). *The Multifaceted Roles of DJ-1 as an Antioxidant* Adv Exp Med Biol. 2017;1037:(ss. 67-87). https://doi.org/10.1007/978-981-10-6583-5_6
- Reed, T. T. (2011b). Lipid peroxidation and neurodegenerative disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(7), 1302-1319. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.027>
- Reiter, R. J. (1995). Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain 1 . *The FASEB Journal*, 9(7), 526-533. <https://doi.org/10.1096/fasebj.9.7.7737461>
- Rel Assay Diagnostics*. (t.y).
- Rel Assay Diagnostics TOS | Total Oxidant Status Summary and Explanation Principle of Assay*. (t.y).
- Richards, R. I., Robertson, S. A., O'Keefe, L. v., Fornarino, D., Scott, A., Lardelli, M., & Baune, B. T. (2016). The Enemy within: Innate Surveillance-Mediated Cell Death, the Common Mechanism of Neurodegenerative Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00193>
- Sadler, P. J., Tucker, A., & Viles, J. H.(1994). Involvement of a lysine residue in the N-terminal Ni²⁺ and Cu²⁺ binding site of serum albumins. Comparison with Co²⁺, Cd²⁺ and Al³⁺. *European Journal of Biochemistry*, 220(1), 193-200. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1994.tb18614.x>
- Savica, R., Parisi, J. E., Wold, L. E., Josephs, K. A., & Ahlskog, J. E. (2012). High School Football and Risk of Neurodegeneration: A Community-Based Study. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(4), 335-340. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.12.016>
- Schmidt, N., & Ferger, B. (2001). Neurochemical findings in the MPTP model of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 108(11), 1263-1282. <https://doi.org/10.1007/s007020100004>
- Seger, C. A. (2006). The Basal Ganglia in Human Learning. *The Neuroscientist*, 12(4), 285-290. <https://doi.org/10.1177/1073858405285632>
- Shin, J.-H., Ko, H. S., Kang, H., Lee, Y., Lee, Y.-I., Pletinkova, O., Troconso, J. C., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. (2011). PARIS (ZNF746) Repression of PGC-1 α Contributes to Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *Cell*, 144(5), 689-702. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.010>
- Shukla, R., Rajani, M., Srivastava, N., Barthwal, M. K., & Dikshit, M. (2006). Nitrite and Malondialdehyde Content in Cerebrospinal Fluid Of Patients With Parkinson's Disease. *International Journal of Neuroscience*, 116(12), 1391-1402. <https://doi.org/10.1080/00207450500513989>
- Shukla, V., Mishra, S. K., & Pant, H. C. (2011). Oxidative Stress in Neurodegeneration. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2011, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2011/572634>
- Sies, H., Berndt, C., & Jones, D. P. (2017). *Oxidative Stress*. 1. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem>

- Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020). Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*, 36(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>
- Sokołowska, M., Wszelaka-Rylik, M., Poznański, J., & Bal, W. (2009). Spectroscopic and thermodynamic determination of three distinct binding sites for Co(II) ions in human serum albumin ☆ *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103(7), 1005-1013. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.04.011>
- Tolosa, S., Scholz, W., Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W., & Poewe, W. (2021). Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. İçinde *Lancet Neurol* (C. 20). www.thelancet.com/neurology
- Tsikas, D. (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical Biochemistry*, 524, 13-30. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2016.10.021>
- Twelves, D., Perkins, K. S. M., & Counsell, C. (2003). Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 18(1), 19-31. <https://doi.org/10.1002/mds.10305>
- Uchida, K. (2000). Role of reactive aldehyde in cardiovascular diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, 28(12), 1685-1696. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00226-4](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00226-4)
- Uttara, B., Singh, A., Zamboni, P., & Mahajan, R. (2009). Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options. *Current Neuropharmacology*, 7(1), 65-74. <https://doi.org/10.2174/157015909787602823>
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44-84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
- Verma, A. K., Raj, J., Sharma, V., Singh, T. B., Srivastava, S., & Srivastava, R. (2015). Plasma Prolidase Activity and Oxidative Stress in Patients with Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2015, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2015/598028>
- Ward, R. J., Zucca, F. A., Duyn, J. H., Crichton, R. R., & Zecca, L. (2014). The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *The Lancet Neurology*, 13(10), 1045-1060. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70117-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70117-6)
- Wypijewska, A., Galazka-Friedman, J., Bauminger, E. R., Wszolek, Z. K., Schweitzer, K. J., Dickson, D. W., Jaklewicz, A., Elbaum, D., & Friedman, A. (2010). Iron and reactive oxygen species activity in parkinsonian substantia nigra. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16(5), 329-333. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.02.007>
- Yan, L.-J. (2014). Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance. *Redox Biology*, 2, 165-169. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.01.002>

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Mehmet ÖZKAN
Eğitim	
Lise	Zühtü Özkardaşlar Lisesi (2003)
Lisans	Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Fakültesi (2004-2009)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (2019-2022)
Doktora	
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	

EKLER

	Sayfa No
EK 1. Bilgilendirilmiş Hasta Gönüllü Olur Formu	48
EK 2. Bilgilendirilmiş Sağlıklı Gönüllü Olur Formu.....	50
EK 3. Etik Kurul Raporu	52

EK-1. Bilgilendirilmiş Hasta Gönüllü Olur Formu

Sizi BAÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.'de yürütülen “ PARKİNSON HASTALARINDA MDA ,TOS ,TAS , İMA BELİRTEÇLERİNİN TESPİTİ VE OKSİDATİF STRES DURUMU ” başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz.

Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahibsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler edinildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Bu araştırmaya katıldığınız için maruz kalacağınız riskler kan almadan kaynaklanan lokal kızarıklık dır. Bu çalışma için gerekli tüm masraflar araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Çalışma için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Araştırma, kendi haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir istenmeyen durum hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için Dr Ali AKBAŞ ile günün 24 saatinde erişime geçebilirsiniz.

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Bu çalışmanın amacı Yeni Parkinson tanısı konmuş , Parkinson tedavisi uygulanmakta olan hastalar ve kontrol grubu arasındaki Total antioksidan seviye (TAS) , Total oksidan seviye (TOS) ,İskemi modifiye albumin (İMA) ve Malondialdehid (MDA) seviyelerinin karşılaştırılarak Parkinson tedavisinin hastalar üzerindeki oksidan/ antioksidan denge değişimini gözlemlemek araştırmaktır. Çalışmada kullanılacak yöntem aşağıda açıklanmıştır.

Buna göre; İMA ve MDA SunRed marka kitlerle ELİSA yöntemiyle TAS ve TOS Rel Assay marka kitlerle firmanın tavsiye ettiği yöntemlerle çalışılacaktır. Siz bu araştırmanın **hasta gönüllü grubu** içinde yer alacaksınız. Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmada oluşturulacak farklı gruplardan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılabacaktır.

EK-1. Bilgilendirilmiş Hasta Gönüllü Olur Formu(Devamı)

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)] Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün(Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Açıklamaları Yapan Araştırmacının (Doktorun)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

EK 2. Bilgilendirilmiş Sağlıklı Gönüllü Olur Formu

Sizi BAÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.'de yürütülen “ PARKİNSON HASTALARINDA MDA ,TOS ,TAS , İMA BELİRTEÇLERİNİN TESPİTİ VE OKSİDATİF STRES DURUMU ” başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz.

Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahibsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler edinildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Bu araştırmaya katıldığınız için maruz kalacağınız riskler kan almadan kaynaklanan lokal kızarıklık dır. Bu çalışma için gerekli tüm masraflar araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Çalışma için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır. Araştırma, kendi haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir istenmeyen durum hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için Dr Ali AKBAŞ ile günün 24 saatinde erişime geçebilirsiniz.

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Bu çalışmanın amacı Yeni Parkinson tanısı konmuş , Parkinson tedavisi uygulanmakta olan hastalar ve kontrol grubu arasındaki Total antioksidan seviye (TAS) , Total oksidan seviye (TOS) ,İskemi modifiye albumin (İMA) ve Malondialdehid (MDA) seviyelerinin karşılaştırılarak Parkinson tedavisinin hastalar üzerindeki oksidan/ antioksidan denge değişimini gözlemlemek araştırmaktır. Çalışmada kullanılacak yöntem aşağıda açıklanmıştır.

Buna göre; İMA ve MDA SunRed marka kitlerle ELİSA yöntemiyle TAS ve TOS Rel Assey marka kitlerle firmanın tavsiye ettiği yöntemlerle çalışılacaktır. Siz bu araştırmanın **sağlıklı gönüllü grubu** içinde yer alacaksınız. Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmada oluşturulacak farklı gruplardan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılabacaktır.

EK 2. Bilgilendirilmiş Sağlıklı Gönüllü Olur Formu (Devamı)

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)] Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün(Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Açıklamaları Yapan Araştırmacının (Doktorun)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

EK-3. Etik Kurul Raporu

Evrak Tarih ve Sayısı: 22.10.2021-E.80038



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : E-94025189-050.03-80038
Konu : Etik Kurul Karar Formu

22.10.2021

Sayın Doç. Dr. Ali AKBAŞ

İlgi : 30.09.2021 tarihli ve 45441445/020/73640 sayılı yazı.

"Parkinson Hastalarında MDA, TOS, TAS, İMA Belirteçlerinin Tespiti ve Oksidatif Stres Durumu" başlıklı çalışmanız hakkında Etik Kurulumuzun bilimsel ve etik yönden oluşturduğu görüşteki karar formunda belirtilmiştir.
Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Fuat EREL
Başkan

Ek: Karar Formu

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : BSD51V3K2S Pin Kodu : 15532

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/balikesir-universitesi-ebys>

Adres: Tıp Fakültesi Çağış Yerleşkesi 10145 Balıkesir

Telefon: 0266 6121461-1122 Faks: 0266 6121459

e-Posta: etik.bautip@gmail.com Web: http://www.balikesir.edu.tr/index.php/baun/birim/tip_fakultesi

Kep Adresi: balikesiruniversitesi@hs01.kep.tr


Bilgi için: Belgin Topçu

Uzmanı: Bilgisayar İşletmeni

Tel No: 0266 6121461 - 6707



EK-3. Etik Kurul Raporu(Devamı)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Parkinson Hastalarında MDA, TOS, TAS, İMA Belirteçlerinin Tespiti ve Oksidatif Stres Durumu"			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
	AÇIK ADRESİ	Çağış Yerleşkesi Uşak Yolu Üzeri, 10145 BALIKESİR			
	TELEFON	266 612 14 61-216707			
	FAKS				
	E-POSTA	bankliniketik@gmail.com			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Ali AKBAŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BALIKESİR(BAÜN TIP FAKÜLTESİ)			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
DİĞER İSE BELİRTİNİZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
<div style="text-align: center;"> Etik Kurul Başkanı'nın Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Fuat EREL İmza:</div>					
<i>Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.</i>					

EK-3. Etik Kurul Raporu(Devamı)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Parkinson Hastalarında MDA, TOS, TAS, İMA Belirteçlerinin Tespiti ve Oksidatif Stres Durumu"
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUŞ FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/216	Tarih:06.10.2021				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuruyu deşyasi ile ilgili belgeler araştırmanızı/çalışmanızı gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanızı/çalışmanızı başvuru deşyasında belirtilen merkezlerden izin alınması şartıyla gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış etik kurul üye tam sayısının oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:								
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza	
Prof.Dr.Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof.Dr.Gülten ERKEN	Fizyoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç.Dr.Akın USTA	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç.Dr.Eren ALTUN	Patoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç.Dr.Eyüp AVCI	Kardiyoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr.Öğr.Üyesi Elif AKSÖZ	Tıbbi Farmakoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Uzm.Dr.Mehmet ÇALIŞKAN	Halk Sağlığı Uzmanı	Balıkesir KEAS Organize Sanayi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Av.Erman ARDA	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Hüsnü KUNDAKÇI	Eczacı	Balıkesir Sağlık Uygulama ve Arş.Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Serhat ALDEMİR	Emekli		E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat EREL
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası
Çağış Yerleşkesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62
sagbilen@balikesir.edu.tr
<http://www.balikesir.edu.tr>

