



İdiyopatik Parkinson Hastalığında Tiyol-disülfid Homeostazisi

Thiol-disulfide Homeostasis in Idiopathic Parkinson's Disease

Aybala Neslihan Alagöz¹, Nimet Uçaroğlu Can², Hayrullah Yazar³, Sıdıka Sinem Taşdemir⁴

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kocaeli; ²Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği; ³Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya Anabilim Dalı; ⁴Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sakarya

ABSTRACT

Aim: Idiopathic Parkinson's Disease (PD) is a neurodegenerative disease caused by progressive neuronal degeneration in specific locations of the central nervous system. The organisms have developed complex antioxidant systems to regulate the effects and eliminate the damage of free radicals, which plays a role in the etiology of many neurodegenerative diseases. Oxidative stress is thought to play a pathophysiological role in PD. In this study, it was aimed to explore the role of dynamic thiol-disulfide homeostasis as an oxidative stress marker in PD pathophysiology as well as its relation with the characteristics of the disease.

Material and Method: The study was conducted with 36 PD patients and 22 healthy individuals. Total Thiol (TT) ($\mu\text{mol/L}$) and Native Thiol (NT) ($\mu\text{mol/L}$) were measured, total thiols were measured, and thiol/disulfide balance was detected as a new oxidative marker.

Results: NT values were found lower in PD group ($p<0.05$). NT and TT levels were found in (-) relation with UPDRS scores similar to TT level relation with H-Y stage ($p<0.05$).

Conclusion: Based on these findings indicating that thiol-disulfide homeostasis is disrupted in favor of the oxidative process, the importance of this mechanism in both PD pathophysiology and progress can be emphasized.

Key words: Parkinson's disease; thiol; thiol disulfide homeostasis; oxidation; neurodegeneration

ÖZET

Amaç: İdiyopatik Parkinson Hastalığı (PH) santral sinir sisteminin belli bölgelerinde, ilerleyici nöron kaybı ile seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır. Pek çok nörodejeneratif hastalığın etiolojisinde rolü olan serbest radikallerinin etkilerini azaltmak ve oluşturdukları hasarları ortadan kaldırmak için; organizmalar, kompleks antioksidan sistemler geliştirmişlerdir. Parkinson Hastalığı'nda oksidatif stresin patofizyolojik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada,

dinamik tiyol-disülfid homeostazisinin PH patofizyolojisinde bir oksidatif stres belirteci olarak oynadığı rolün ve hastalığın özellikleri ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Materyal ve Metot: Bu çalışma 36 PH ve 22 sağlıklı kontrol ile yapılmıştır. Serumda Total Tiyol (TT) ($\mu\text{mol/L}$) ve Native Tiyol (NT) ($\mu\text{mol/L}$) ölçümleri yapılarak, tiyollerin bütüncül ölçümleri yapılmış ve yeni bir oksidatif belirteç olan tiyol/disülfid dengesi tespit edilmiştir.

Bulgular: NT düzeyleri hasta grubunda daha düşük bulundu ($p<0,05$). NT ve TT düzeyleri UPDRS skorları ile ve TT düzeyi H-Y evresi ile (-) ilişki içinde saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Tiyol-disülfid homeostazisinin oksidatif süreç lehine bozulduğunu düşündüren bu bulgular ile PH patofizyolojisinde ve ilerleyişinde bu mekanizmanın önemi vurgulanabilir.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı; tiyol; tiyol disülfid homeostazisi; oksidasyon; nörodejenerasyon

Giriş

İdiyopatik Parkinson hastalığı (PH) santral sinir sisteminin belli bölgelerinde, ilerleyici nöron kaybı ile seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır^{1,2}. PH'nın ana belirtileri; bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite ve postüral instabilitedir³. Nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde; oksidatif hasar, enflamasyon gibi pek çok etken olduğu ve etiolojik olarak serbest radikal oluşumunun önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Alzheimer hastalığından sonra görülen en yaygın nörodejeneratif hastalık olan PH ile ilgili günümüze kadar elde edilen bilgiler, hastalığın oluşmasının tek neden değil, multifaktöriyel bir etiolojisi olduğuna işaret etmektedir⁴.

İletişim/Contact: Aybala Neslihan Alagöz, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmit, Kocaeli, Türkiye • **Tel:** 0533 617 48 04 • **E-mail:** aybalaalagoz@hotmail.com • **Geliş/Received:** 31.10.2019 • **Kabul/Accepted:** 12.02.2020

ORCID: Aybala Neslihan Alagöz, 0000-0003-4498-4817 • Nimet Uçaroğlu Can, 0000-0003-1307-3578 • Hayrullah Yazar, 0000-0001-9447-6322 • Sıdıka Sinem Taşdemir, 0000-0003-1924-4956

Oksijen; hem yaşam için gerekli hem de metabolizmanın normal işleyişinde ortaya çıkan bazı reaktif oksijen türleri ile zararlı olabilecek bir moleküldür. Bu reaktif oksijen türlerinin çoğu serbest radikallerdir. Bunlar; dış atomik orbitallerinde bir veya daha fazla çift oluşturmamış elektron içeren yüksek enerjili, stabil olmayan, kimyasal reaktivitesi daha yüksek oksijen formlarıdır. Bu durum; protein, lipid, DNA ve nükleotid koenzimler gibi birçok biyolojik materyale zarar vermelerine neden olmaktadır⁵.

Organizmalar serbest radikallerin etkilerini azaltmak ve oluşturdukları hasarları ortadan kaldırmak için kompleks antioksidan sistemler geliştirmişlerdir. Tiyoller; hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip sülfhidril (-SH) grubunu içeren merkaptanlar olarak bilinen organik bileşiklerin bir sınıfıdır⁶. Organizmada oluşan reaktif oksijen türleri gibi oksidatif ürünler fazla elektronlarını tiyol içeren bileşiklere aktararak indirgenirken tiyol grupları okside olur. Tiyol gruplarının okside olması disülfid bağlarının oluşmasına neden olur. Ancak reversibl bir reaksiyondur ve oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir. Böylece dinamik tiyol-disülfid homeostazı sağlanmış olur. Dinamik tiyol-disülfid homeostazı antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi ve hücrel sinyal iletiminde kritik rol oynamaktadır⁷.

Oksidatif stresin PH'nda patofizyolojik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Biz çalışmamızda, dinamik tiyol-disülfid homeostazisinin PH patofizyolojisinde, bir oksidatif stres belirteci olarak oynadığı rolü ve hastalığın özellikleri ile ilişkisini belirlemekte kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı hedefledik.

Materyal ve Metot

Hasta Seçimi

Çalışmaya Nöroloji Polikliniğinde takipli 36 PH ve yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 22 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere, toplam 58 katılımcı alındı. Çalışmanın etik kurul onayı (26.02.2018; No: 71522473/050.01.04/61) ve katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı. Hastaların tanıları nörolog tarafından, United Kingdom Brain Bank kriterlerine uygun olarak konuldu. Çalışmaya, oksidatif stres ile ilişkilendirilebilecek PH dışında başka hastalığı olanlar dahil edilmedi. Kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, kronik karaciğer ve akciğer hastalığı, enflamatuvar eklem hastalığı, malignite, immün sistem yetersizliği olanlar, klinik hiper/hipo tiroidi, inatçı sistemik

hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, metabolik sendrom tanısı olan, son 1 yıl içerisinde serebrovasküler olay geçirmiş ve son 14 gün içinde geçirilmiş travma/enfeksiyon öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı.

Biyokimyasal Analizler

Çalışmada, serumlardaki Total Tiyol (TT) ($\mu\text{mol/L}$) ve Native Tiyol (NT) ($\mu\text{mol/L}$) ölçümleri yapılarak, tiyollerin bütüncül ölçümleri yapılmış ve yeni bir oksidatif belirteç olan tiyol/disülfid dengesi tespit edilmiştir. Hasta serumları biriktirme işlemi yapılırken, numuneler sarı kapaklı jelli (biyokimya) tüplerine alınıp soğuk zincire uyularak laboratuvara transfer edilmiş, 30 dakika bekletildikten sonra santrifüj işlemine tabi tutulmuştur (soğutmalı, 4000 rpm 10 dakika). Takiben, ayrılan serumlar -80°C'de kapaklı eppendorf (isolab centrifuge tubes 2,0 mL, flat cap - without skirt) tüplerde saklanmıştır. Çalışma gününde; Rel Assay Diagnostics marka kitler, tam otomatik (Beckman Coulter, AU 680, serial number: 2016024580, Mishima K. K, Made in Japan) otoanalizörde kullanılmıştır.

Yeni Yöntemin Özellikleri

Analitik Kurtarma

Yeni yöntemin kurtarma yüzdesi, plazma numunelerine 200 μM oksidize glutasyon eklenmesiyle belirlenmiştir. Ortalama kurtarma yüzdesi %98-100'dür.

Doğrusallık

Native tiyol ölçümünün doğrusallığı, Ellman'ın ayıraç tahliliyle aynıydı. Glutasyon çözeltilisinin seri seyreltileri üretildi. Native tiyol ölçümü için üst doğrusallık sınırı 4000 μM 'dir. Total tiyol ölçümünün doğrusallığı da NaBH₄ ve formaldehit konsantrasyonlarının miktarlarına bağlıdır. Oksidize glutasyon çözeltilisinin seri seyreltileri de üretilmiştir. Disülfür ölçümü için üst doğrusallık sınırı 2000 μM 'dir. Plazma numunelerinin seyreltilmesi yeni tahlili etkilememiştir.

Alt Tespit Sınırı

Tahlilin tespit sınırı, sıfır kalibratörünün 10 kez değerlendirilmesiyle belirlenmiştir. Sıfır kalibratörünün ortalama değeri +3 standart sapma (SS) olarak tanımlanan tespit sınırı 2,8 μM 'dir.

Analitik Hassasiyet

Kalibrasyon çizgisinin eğimi açısından, analitik hassasiyet $7,9 \times 10^{-4}$ Absorbans/Miktar, $[A \times (\mu\text{M}) - 1]$ olarak bulunmuştur.

Etkileşim

Hemoglobin, EDTA, sitrat ve oksalatın geliştirilen tahlille etkileşime girmediği, fakat bilirubin tahlille olumsuz etkileşime girdiği görülmüştür. Lipemik ve üremik plazma numuneleri de tahlille etkileşime girmemiştir.

Kesinlik

Katsayı varyasyonu yüzdesi (%CV) yüksek seviyeler için: 4 ($\bar{X}=29,12$ ve $\sigma X=1,2$), orta seviyeler için: 5 ($\bar{X}=16,03$ ve $\sigma X=0,79$) ve düşük seviyeler için: 13'tür ($\bar{X}=7,15$ ve $\sigma X=0,98$).

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası

karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton Testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma; yaşları 46 ile 85 arasında değişmekte olan, 21'i (%36,2) kadın ve 37'si (%63,8) erkek olmak üzere toplam 58 olgu üzerinde yapılmıştır. Yaş ortalaması $68\pm 9,09$ yıldır. Olgular "Hasta" (n=36) ve "Kontrol" (n=22) olmak üzere iki grup altında incelenmiştir. Demografik özellikleri Tablo 1'de verilmektedir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon görülme oranları, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları, sigara ve alkol/madde kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

İdiopatik Parkinson hastalarının hastalık başlangıç yaşları 42 ile 79 arasında değişmekte olup, ortalaması

Tablo 1. Grupların demografik özellikler açısından değerlendirilmesi

	Hasta	Kontrol	p
Yaş _{Ort±SS}	68,80±9,67	66,68±8,11	0,393 ¹
VKİ _{Ort±SS}	26,45±3,40	26,80±3,79	0,721 ¹
Cinsiyet _{n (%)}			
Kadın	12 (%33,3)	9 (%40,9)	0,763 ²
Erkek	24 (%66,7)	13 (%59,1)	
Hipertansiyon _{n (%)}	18 (%50)	14 (%63,6)	0,459 ²
Sigara Kullanımı _{n (%)}			
Hiç içmemiş	14 (%38,9)	9 (%40,9)	0,692 ³
İçmiş bırakmış	15 (%41,7)	7 (%31,8)	
Aktif içici	7 (%19,4)	6 (%27,3)	
Alkol/Madde Kullanımı _{n (%)}			
Kullanmıyor	34 (%94,4)	21 (%95,5)	1,000 ⁴
Daha önce kullanıp bırakmış	1 (%2,8)	1 (%4,5)	
Kullanıcı	1 (%2,8)	0 (%0)	

¹Student t test.

²continuity (Yates) düzeltmesi.

³ki-kare test.

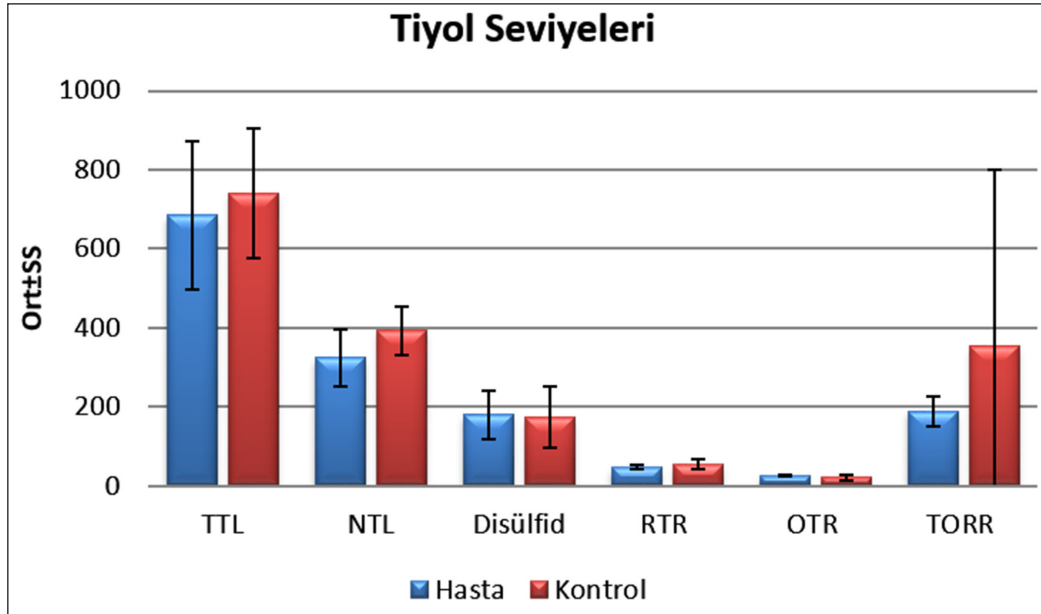
⁴Fisher-Freeman-Halton testi.

VKİ, vücut kitle indeksi; Ort±SS, ortalama±standart sapma.

Tablo 2. İdiopatik Parkinson hastalarına ilişkin genel bilgiler

	Başlangıç yaşı	Hastalık süresi (yıl)	UPDRS	H-Y evre	MMT
Minimum	42	1	12	1	11
Maksimum	79	20	106	5	30
Ort	63,25	5,56	47,56	2,72	24,42
SS	10,64	5,27	19,54	1,20	4,42
Medyan	63,5	3,5	50	3	25,5

UPDRS, unified Parkinson's disease rating scale; H-Y evre, Hoehn-Yahr evre; MMT, mini mental test; Ort, ortalama; SS, standart sapma.



Şekil 1. Gruplara göre tiyol seviyeleri (TTL, total tiyol düzeyi; NTL, native tiyol düzeyi; RTR, reduced tiyol oranı; OTR, oksidize tiyol oranı; TORR, tiyol oksidasyon redüksiyon oranı; Ort±SS, ortalama±standart sapma).

63,25±10,64, medyan yaş 63,5'tir. Hastalık süreleri 1 ile 20 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 5,56±5,27 yıl, medyan süre 3,5 yıldır. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) skorları 12 ile 106 arasında değişmekte olup, ortalaması 47,56±19,54, medyanı 50'dir. Hoehn-Yahr (H-Y) evresi 1 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalaması 2,72±1,20, medyanı 3'tür. Mini mental test (MMT) puanı 11 ile 30 arasında değişmekte olup ortalaması 24,42±4,42, medyanı 25,5'tir (Tablo 2).

Parkinson hastaları arasında; Native Tiyol (NT) düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,000; p<0,05). Hasta ve kontrol grubu arasında Total tiyol (TT), Disülfid, Reduced tiyol oranı (RTR), Oksidize tiyol oranı (OTR) ve Tiyol oksidasyon redüksiyon oranı

(TORR) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Şekil 1).

PH'larının tiyol düzeyleri ile arasındaki ilişki Tablo 3'te gösterilmektedir. TT düzeyi ile hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05). TT düzeyi ile; UPDRS skoru arasında ters yönlü, %35,9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0,031; p<0,05); H-Y evresi arasında ters yönlü, %32,9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0,045; p<0,05); MMT puanı arasında pozitif yönlü, %34,3 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0,008; p<0,05) bir ilişki bulunmaktadır (Şekil 2). NT düzeyi ile hastalık başlangıç yaşı ve H-Y evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05). NT düzeyi ile hastalık süresi arasında ters

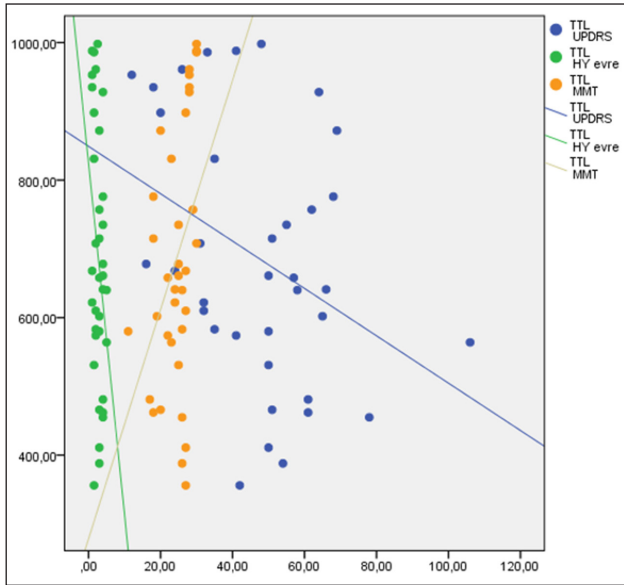
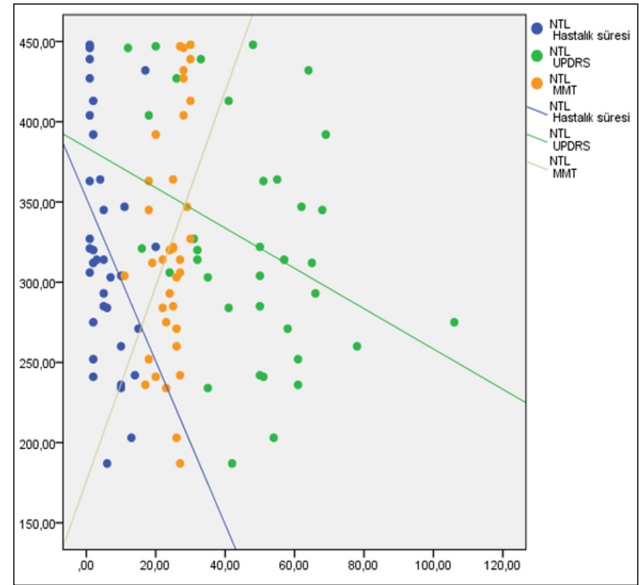
Tablo 3. İdiopatik Parkinson hastalarına ilişkin özellikler ile tiyol seviyeleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi

		TTL ¹	NTL ¹	Disülfid ¹	RTR ²	OTR ²	TORR ²
Hastalık başlangıç yaşı	r	-0,313	-0,276	-0,311	0,140	-0,140	0,140
	p	0,063	0,103	0,065	0,415	0,415	0,415
Hastalık süresi (yıl)	r	-0,312	-0,367	-0,254	0,258	-0,258	0,258
	p	0,064	0,028*	0,135	0,129	0,129	0,129
UPDRS	r	-0,359	-0,336	-0,345	0,162	-0,162	0,162
	p	0,031*	0,045*	0,040*	0,346	0,346	0,346
H-Y evre	r	-0,329	-0,288	-0,327	0,129	-0,129	0,129
	p	0,045*	0,089	0,046*	0,452	0,452	0,452
MMT	r	0,343	0,405	0,228	-0,162	0,162	-0,162
	p	0,008*	0,002*	0,085	0,223	0,223	0,223

¹Pearson Korelasyon Analizi.²Spearman's rho korelasyon analizi.

* p<0,05.

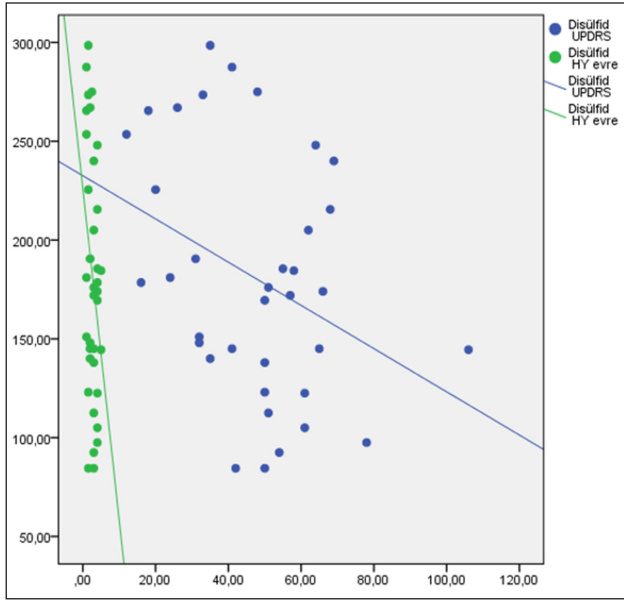
TTL, total tiyol düzeyi; NTL, native tiyol düzeyi; RTR, reduced tiyol oranı; OTR, oksidize tiyol oranı; TORR, tiyol oksidasyon redüksiyon oranı; UPDRS, unified Parkinson's disease rating scale; H-Y evre, Hoehn-Yahr evre; MMT, mini mental test.

**Şekil 2.** TT düzeyi ile UPDRS skoru, H-Y evresi ve MMT puanı arasındaki korelasyon grafiği (TTL, total tiyol düzeyi; UPDRS, unified Parkinson's disease rating scale; H-Y evre, Hoehn-Yahr evre; MMT, mini mental test).**Şekil 3.** NT düzeyi ile hastalık süresi, UPDRS skoru ve MMT puanı arasındaki korelasyon grafiği (NTL, native tiyol düzeyi; UPDRS, unified Parkinson's disease rating scale; MMT, mini mental test).

yönlü, %36,7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,028$; $p<0,05$); UPDRS skoru arasında ters yönlü, %33,6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,045$; $p<0,05$); MMT puanı arasında pozitif yönlü, %40,5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,002$; $p<0,05$) bir ilişki bulunmaktadır (Şekil 3). Disülfid düzeyi ile hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve MMT puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Disülfid

düzeyle UPDRS skoru arasında ters yönlü, %34,5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,040$; $p<0,05$); H-Y evresi arasında ters yönlü, %32,7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,046$; $p<0,05$) bir ilişki bulunmaktadır (Şekil 4).

RTR, OTR ve TORR ile hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın süresi, UPDRS skoru, H-Y evresi ve MMT puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Şekil 4. Disülfid düzeyi ile UPDRS skoru ve H-Y evresi arasındaki korelasyon grafiği (UPDRS, unified Parkinson's disease rating scale; H-Y evre, Hoehn-Yahr evre).

Tartışma

Dejeneratif hastalıkların oluşumunda rol oynayan önemli mekanizmalar arasında; oksidatif stres büyük yer almaktadır. Nöronlarda meydana gelen oksidatif stres sonucunda nörodejeneratif hastalıklar oluştuğuna inanılmaktadır. Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse, oksidatif stres ve son olarak da hücre ölümüne (apoptozis) sebep olabilir. PH'nda substantia nigra (SN) nöron kaybına neden olan faktörler arasında serbest radikal aktivitesi sonucu lipid peroksidasyonunun uyarılması ve antioksidan enzimlerin eksikliği ileri sürülmüştür. PH'nda nörodejenerasyon oluşumu ve ilerlemesi sırasında; hücresel yapılarıdaki (mitokondriler, endoplazmik retikulum ve çekirdek membranı) serbest radikallerin aracılık ettiği oksidatif stres önemli rol oynamaktadır⁸.

Tiyol grubu içeren bileşikler indirgeyici özellikleri ile oksidatif strese karşı savunmada önemli görevi olan organik maddelerdir. Plazmada bulunan başlıca tiyoller albümin tiyoller, protein tiyoller ve sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamil sisteinin yer aldığı düşük molekül ağırlıklı tiyollerdir^{9,10}. Tiyollerin azalması; yetersiz alım nedeni ile olabildiği gibi, ki bu; PH'da gastrointestinal problemlerinin sık yaşanması ile kısmen açıklanabilir; disülfidlere oksitlenme ve fenomelanin, nöromelanin gibi maddelerin sentezinde

kullanılması ile olabilir^{9,11,12}. Ancak SN'da tiyol seviyesinin düşük olması nedeni ile genel olarak tiyol seviyesindeki düşüklük bu mekanizma ile açıklanamaz¹³. PH'nın patolojisinde yer alan SN'daki nöromelanin sentezi için tiyoller gereklidir. Oksidatif metabolitler olan dopamin katabolitleri (kinon, yarı kinon vb.) ve demir, bakır, çinko, manganez gibi çeşitli metallerin ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Nöromelaninin azalması ile hem serbest demir hem de dopamin metabolitlerinin oksidatif hasara karşı savunmasız hale gelir ve bu durum; PH için provokatif bir faktör olup, apoptozisi artırıyor olabilir^{11,14,15}.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda tiyol-disülfid homeostazının bozulmasının kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, kalp damar hastalıkları, kanser, kronik enflamatuvar eklem hastalıkları ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklara neden olduğu bildirilmiştir. Dinamik tiyol-disülfid homeostazının ölçülmesi ile pek çok biyokimyasal süreçle ilgili bilgi elde edilebilir⁹. Bizim çalışmamızda plazma tiyol düzeyleri (NT (-SH), TT (-SS+-SH) ve Disulphide (S-S)) doğrudan kolay, hızlı ve tekrarlanabilir yeni bir yöntemle¹¹ tam olarak ölçülmüştür. Çalışmamızda; NT düzeyi, hasta grubunda kontrollere göre istatistiki olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Ayrıca TT ve NT düzeylerinde UPDRS'e göre, NT düzeyinde ayrıca H-Y evresine göre de; hastalık şiddeti arttıkça düşüş saptanmıştır. Disülfid seviyelerinde UPDRS ve H-Y evresi ile ters ilişki bulunması düşündürücüdür, oysa hasta grubunda disülfid seviyeleri kontrole göre daha yüksektir. Tiyol-disülfid homeostazisinin oksidatif süreç lehine bozulduğunu düşündüren bu bulgular ile PH patofizyolojisinde ve ilerleyişinde bu mekanizmanın önemi vurgulanabilir.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Vural ve ark.¹³ tarafından PH'ları ile yapılan bir çalışmada; TT ve NT düzeyleri; hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur, disülfid seviyeleri ise hastalarda yüksek olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı çıkmamıştır. Aynı zamanda NT düzeyi; H-Y evresi arttıkça düşmüştür. Bu çalışmada levodopanin prooksidan bir ajan olduğu ve kronik dönem etkilerinden sonuçların etkilenebileceği vurgulanmıştır. Ancak dopaminerjik nöronlar üzerine levodopanin (-) etkisi tam kanıtlanmış değildir^{16,17}. Kırbas ve ark.¹⁸ tarafından levodopa etkisini ortadan kaldırmak için evre 1 native hastalar ile yapılan bir çalışmada; total oksidan status (TOS)'un arttığı ve total antioksidan status (TAS)'un azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmada da total değer çalışıldığı için tiyol dışı tüm moleküller

kapsama içine girmiştir. Bizim kullandığımız yöntem daha hassas ve özgündür.

Bu çalışma; hasta sayısının azlığı ve tek merkezli olması yanında levodopa tedavisinin ayrıntılı ele alınmamış olması ve de başka oksidatif belirteçler ile karşılaştırılmalı çalışılmamış olması kısıtlayıcılıklarıdır. Ancak çalışmamız; tiyol-disülfid homeostazisinin PH'nın hem patogenezi belirlemede hem de progresyonunu takip etmekte iyi bir belirteç olacağı yönünde umut vadedmektedir. Bu yeni yöntemle tiyol-disülfid homeostazisinin; PH patogeneziindeki yerini gösteren çok az sayıda çalışma olduğundan, çalışmamızın literatüre ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Dawson TM, Dawson VL. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science* 2003;302:819–22.
2. Litvan I, Chesselet MF, Gasser T, Di Monte DA, Parker D Jr, Hagg T, et al. The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research. Part II *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:329–36.
3. Rubino FA. Gait disorders: Recognition of classic types. In: Adler CH, Ahlskog JE, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders: Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practicing Physician*. Totowa: Humana Press; 2000:411–25.
4. Parkinson, J. An essay on the shaking palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(2):223–36.
5. Diplock, A. Healthy lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. ILSI Europe Concise Monograph Series, 1998:59.
6. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr* 2000;72:653–69.
7. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatr* 2016;28(6):315–20.
8. Herdegen T. Neurobiologische Grundlagen der Funktion und degenerativen Störungen des Nervensystems. In: Herdegen T, et al. *Klinische Neurobiologie*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1997:1–38.
9. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014;47(18):326–32.
10. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 2013;65:244–53.
11. Zecca L, Zucca FA, Wilms H, Sulzer D. Neuromelanin of the substantia nigra: a neuronal black hole with protective and toxic characteristics. *Trends Neurosci* 2003;26:578–80.
12. Durrieu G, Lau MEL, Rascol O, Senard JM, Rascol A, Montastruc JL. Parkinson's disease and weight loss: a study with anthropometric and nutritional assessment. *Clin. Auton. Res* 1992;2:153–57.
13. Vural G, Gumusyayla S, Bektas H, Deniz O, Alisik M, Erel O. Impairment of dynamic thiol-disulphide homeostasis in patients with idiopathic Parkinson's disease and its relationship with clinical stage of disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2017;153:50–55.
14. Fedorow H, Tribl F, Halliday G, Gerlach M, Riederer P, Double KL. Neuromelanin in human dopamine neurons: comparison with peripheral melanins and relevance to Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol* 2005;75:109–24.
15. Double KL, Ben-Shachar D, Youdim MBH, Zecca L, Riederer P, Gerlach M. Influence of neuromelanin on oxidative pathways within the human substantia nigra. *Neurotoxicol. Teratol* 2002;24:621–28.
16. Cotzias GC, Miller ST, Tang LC, Papavasiliou PS. Levodopa, fertility, and longevity. *Science* 1977;196:549–51.
17. Mena MA, Davila V, Sulzer D. Neurotrophic effects of L-dopa in postnatal midbrain dopamine/cortical astrocyte cocultures. *J. Neurochem* 1997;69:1398–1408.
18. Kırbas A, Kırbas S, Cure MC, Tufekci A. Paraoxonase and arylesterase activity and total oxidative/anti-oxidative status in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci* 2014;21:451–55.