

PARKİNSON HASTALIĞI

Yaygın bir nörolojik hastalık olan Parkinson'un nasıl oluştuğu tam olarak çözülemese de tepkenlikleri yüksek olan serbest radikallerin hastalığın oluşumunda önemli roller oynadığı yönünde birçok bulgu vardır.

Adli Denizli
H.Ü. Kimya Böl.
Biyokimya ABD Başkanı
Ahmet Gürzumar
H.Ü. Biyomühendislik ABD

Parkinson hastalığı, her ne kadar 'kelebek gibi uçup arı gibi sokan' ünlü boksör Muhammed Ali'de etkisini gösterdikten sonra gündeme geldiyse de 1817 yılından beri bilinmekte ve günümüzde sadece Amerika'da bile yarım milyondan fazla insanı etkilemektedir. Beynin 'koordine hareket merkezini' yavaş bir şekilde tahrip eden Parkinson hastalığı 1817 yılında James Parkinson adında bir İngiliz doktor tarafından istirahat halindeki kişilerin el ve ayaklarındaki ritmik hareketlerden yola çıkılarak tanımlanmıştır. Zamanla hastalar, ayağa kalkma gibi, çeşitli hareketlerdeki koordinasyonlarını ve dengelerini kaybetmeye ve hareketlerinde yavaşlamaya başlarlar.

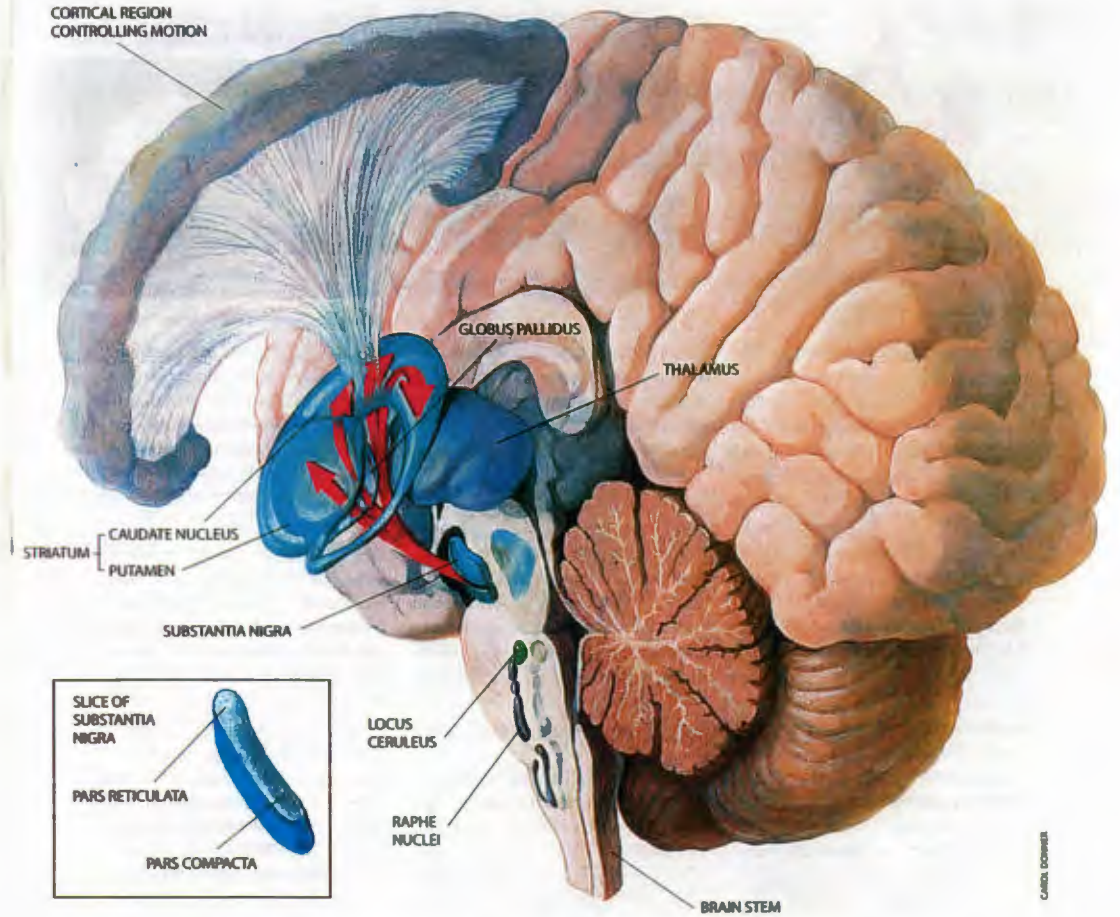
İstemli hareketlerde görülen bozuklukların yanı sıra aşırı terleme, depresyon gibi çeşitli semptomlar da görülür. Genelde 60 yaşında ortaya çıkan semptomlar, 5-15 yıl arasında ağırlaşarak hastayı felce götürür.

İstemli hareketlerdeki sorunlar, çoğunlukla beyin kökünün 'substantia nigra' bölgesinde bulunan ve bu bölge ile beyin korteksinin altındaki striatum bölgesinin iletişimini sağlayan sinir hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Sağlıklı bir insanda nöronlar, nöroiletken bir madde olan dopamini salgılayarak striatum'la dolayısı ile kortekste haberleşirken, dopamin salgılayan hücrelerin ölümü, dopaminin sağladığı bilgi akışında, tüm motor

sinir sistemini ve kişinin hareketlerini etkileyen kesikliklere yol açar. İstem dışı semptomlar da beyindeki bazı nöronların ölmesi sonucu görülür. Bu nöronların nasıl hasar gördüğü ise bilinmemektedir.

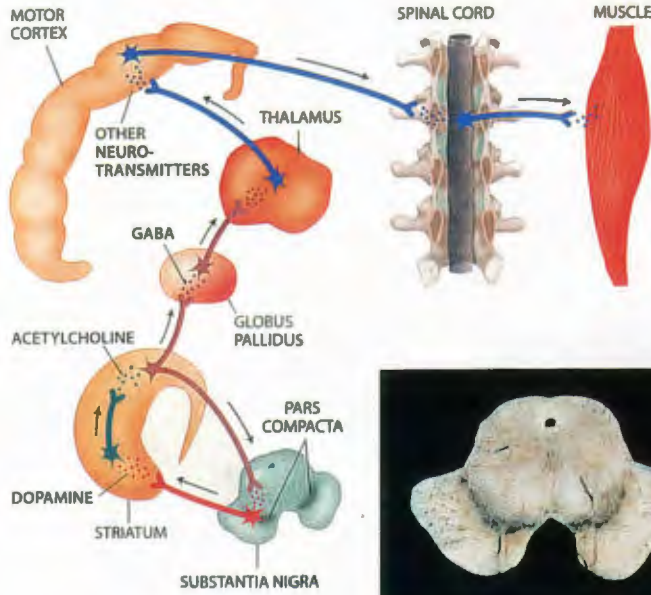
Normal bir insanın yaşlanma döneminde, dopamin salgılayan nöronlarını yüzde 4'lük kısımlar halinde kaybetmesi normal olsa da Parkinson hastalığı yaşlanmanın bir parçası sayılmaz. Parkinson

hastalığında nöronların ölüm hızı, patolojik bir sebepten dolayı artar ve nöronların yüzde 70'i yitirdikten sonra semptomlar görülmeye başlanır. Çevresel koşulların ve genetik yapının ayrı ayrı ya da birlikte etkili olabileceği düşünülmektedir. Günümüzde kullanılan ilaçların tedavide yetersiz kalması ve daha etkili ajanların ancak Parkinson hastalığının temel nedenlerinin anlaşılması ile bulunabileceği gerçeği; araştırmalara yön ver-

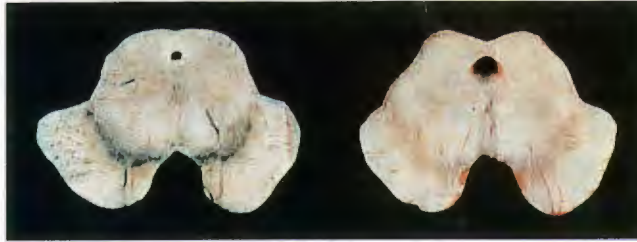


BEYİN BÖLGELERİ, Parkinson hastalığından hem fiziksel hem de fonksiyonel olarak etkilenir. Substantia Nigranın (koyu bölge) pars compacta bölgesi nöronları kaybeder (oklar). Striatal Nöronlar mesajları motor merkeze, değiştirerek gönderir (gri), Nigral nö-

ronların ölümü dopamin seviyesini azaltır, devreyi yani hastanın motor kontrolünü tahrip eder. Substantia Nigranın dışındaki dopamin üreten nöronlar az hasar görür, fakat diğer bölgeler önemli ölçüde tahrip olur.



NÖRONAL DEVRE, Parkinson hastalığında şekilde görüldüğü gibi etkilenir. Dopamin üreten nöronlar öldüğünde, striatumda dopamin salınımadaki kayıp asetil kolin üreticilerinin aşırı uyarılmasına sebep olur ve normal olmayan bir sinyal iletimi ortaya çıkar. Normal beyinde substantia nigranın pars compacta bölgesi koyu görülür (soldaki fotoğraf), çünkü dopamin üreten nöronlar yüksek oranda pigment içerir; nöronlar parkinson hastalığından öldüğünde, renk açılır (sağdaki fotoğraf).



mektedir.

Günümüzde uygulanan tedavilerin olumsuz yanları

1867 yılında ölü bitki özütlerinin bazı semptomları giderdiği şans eseri bulunmuş ve özütler tedavi amaçlı olarak, mekanizması bilinmeden, kullanılmaya başlanmıştır. 1900'ü yılların ortalarında tedavinin nöroiletken bir bileşik olan asetilkolin'in striatum'unu inhibe ederek etkili olduğu anlaşılmıştır. Asetilkolin'in, dopaminin eksikliğinde striatal nöronların aşırı şekilde uyardığı da bulunmuştur. Tedavinin çoğu semptomda etkisiz olması, görme ve hafıza kaybı gibi yan etkiler ve yetersizlikler 1960'lı yıllarda L-dopa'nın geliştirilmesi ile büyük ölçüde aşılmıştır.

Parkinson hastalarındaki dopamin eksikliğini doğrudan dopamin vererek gidermek kan-beyin engeli nedeniyle mümkün değildir. Nöronların tyrosin amino asitini L-dopa'ya L-dopa'yı da dopamine dönüştürme mekanizmasından yola çıkılarak hastalara L-dopa

verilmesi denenmiş; L-dopa'nın kan-beyin engelini aşırp canlı kalmış nöronlar tarafından dopamine çevrilmesi ile başlanmıştır. Ancak tedavi başlangıcından dört sene sonra hastaların L-dopa'ya karşı duyarlılıkları kalmamakta, L-dopa'nın etkili olduğu zaman aralığı gitgide kısalmakta ve semptomlar tekrar ortaya çıkmaktadır.

L-dopa'nın kesin çözüm olmayacağı anlaşılınca dopaminin yerini tutabilecek ya da ayrışmasını engelleyebilecek bileşikler üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. İdeal olmaktan uzak olsa da seçilene bileşiği, dopamin ayrışmasını engelleyerek L-dopa'ya yardımcı olur.

Serbest Radikallerin Rolü

Oksijen içermeyen serbest radikallerin aşırı birikiminin nöronlara ciddi boyutlarda zarar verdiği artık kesinleşmiştir. Serbest radikallerin elektron eksikliğinden kaynaklanan yüksek tepkenlikleri zararlı olmalarının nedenidir. Temas ettikleri hücre zarı, genetik madde ya da önemli proteinler gibi yerlere elektron alarak oksidasyon sonucu

zarar verirler.

Oksidatif hasara yol açan olaylar dizisini açılığa kavuşturmak için eroin bağımlısı hastalar ile birlikte MPTP adlı safsızlığa maruz kalıp hasta olmuş kişiler incelenmiştir. Normalde nöronlara karşı zararsız olan MPTP bileşiği, vücutta değişime uğrayıp kan-beyin engelini aştığı zaman tepkenliği artar ve nöronlara zarar verir. Monoamin oksidaz B inhibitörü hayvanlarda MPTP'nin değişikliğe uğramasını, dolayısı ile Parkinson'u engellemiştir.

MPTP gibi dış kaynaklı ya da vücutta sentezlenmiş bileşiklerin Parkinson hastalığına neden olmaları her zaman vardır, ancak beyin kimyasal maddelerinden beta karboniller tehlikeli bileşikler yok ederler. Fakat beta karbonillerin miktarı Parkinson hastalığını engellemek için yeterli değildir.

Bağışıklık

Hücrelerin Etkinliği

Beyinde bulunan bağışıklık hücreleri olan microglia'nın fazla etkin olmasının da serbest radikal

oluşumuna sebep olduğu ve benzer etkilerin görüldüğü, Parkinson hastalarının substantia nigra'nının incelenmesi ile anlaşılmıştır. Aşırı etkin olan microglia'lar dopamin zengin nöronlara, nitrik oksit sentezleyerek zarar verirler. Nitrik oksitten ve diğer serbest radikallerden salınan demir de hasarı artırır. Beynin bağışıklık sistemi oksidatif hasarı telafi edecek enzimlere sahiptir, ancak sistemin etkinliği yetersiz kalmaktadır. Ayrıca nöroiletken bileşiklerden glutamati sentezleyen nöronların parkinson hastalarında aşırı etkinlik göstererek fazla miktarda glutamat sentezlemesinin de nitrik oksit üretimini ve demir salınımını artırıp zarara neden olduğu tam olarak kesinleşmeye de üzerinde durulması gereken bir noktadır.

Olası Tedaviler

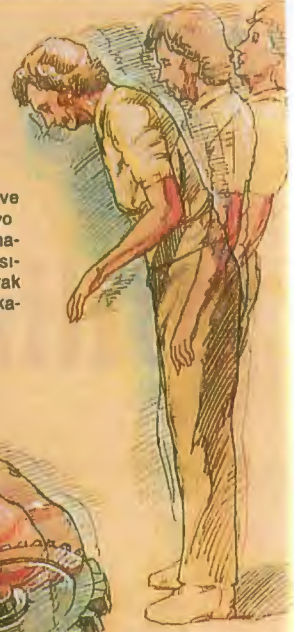
Parkinson hastalığının oluşumu ile ilgili olası senaryolar incelendiğinde microglia etkinliğini ya da glutamat salınımını düzenleyici ilaçların geliştirilmesi akla gelmektedir. Asıl önemli olan nokta ise ilacın aktif bileşeninin kan-beyin engelini aşırp istenen etkinliği diğer nöronlara zarar vermeden ve herhangi bir yan etkiye sebep olmadan göstermesidir. Dopamin sentezleyen nöron nakli gibi kısa süreli ve verimliliği yetersiz çözümler yerine hastalığa neden olan etmenlerin tam olarak anlaşılması ve kalıcı hasar oluşmadan tedavi yapılması gerekmektedir. Klinik denemeleri devam eden dextrometophan ve amantadin adlı ilaçlar aşırı glutamatın etkilerini ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır. Oksidatif tepkimeleri durdurabilen demir şelatları, nitrik oksit sentezini durdurabilen bileşikler ve kan-beyin engelini geçebilecek şekilde düzenlenmiş antioksidanlar, üzerinde durulan diğer metodlar olup gelecek yüzyılda Parkinson hastalığına kesin çözüm bulunacağı yolunda ümit vermektedirler.

Kaynak: Scientific American ●

Ritmik titreme sıklıkla önce bir elde oluşur ve baş parmak ile işaret parmağı arasında bir tabletin sürekli yuvarlanmasına benzer bir hareket oluşur.



Denge ve koordinasyonun zayıflamasının yansıması olarak öne ve arkaya eğilme.



Oturma ve kalkma esnasında zorluk hareketlerin kontrolünde bozukluğun bir göstergesidir. Bazı hastalar ip ya da benzeri dış etkenlerle hareketlerin kontrolünde zayıflığın arttığını belirtmişlerdir.



Kaslarda sertlik, kolun çökmesi hareketlerde sarsıntıya neden olur.

Bazı insanlarda yazıda daralma bu hastalığın bir göstergesidir (altta)

Parkinson Hastalığının Genel Göstergeleri.