



**DENEYSEL PARKİNSON HASTALIĞI MODELİ
OLUŞTURULMUŞ RATLARDA GLUTAMAT
GERİ ALINIM PARAMETRELERİNİN
ÖLÇÜLMESİ VE YENİ TEDAVİ ÖNERİLERİ**

İsmail Çağrı AYDIN

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜÖĞLU
Doktora Tezi-2020**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL PARKİNSON HASTALIĞI MODELİ
OLUŞTURULMUŞ RATLARDA GLUTAMAT GERİ
ALINIM PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜLMESİ VE YENİ
TEDAVİ ÖNERİLERİ**

İsmail Çağrı AYDIN

**Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU**

ERZURUM

2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Parkinson Hastalığı Tanımı	4
2.1.1. Parkinson Tarihçesi.....	4
2.1.2. Parkinson Epidemiyolojisi.....	5
2.1.3. Parkinson Etiyolojisi.....	6
2.1.4. Patogenez	7
2.1.5. Parkinson Hastalığının Tanı Kriterleri ve Sınıflandırılması.....	10
2.1.6. Klinik Bulgular ve Semptomlar.....	14
2.1.6.1. Bradikinezi.....	14
2.1.6.2. Tremor	15
2.1.6.3. Rijidite	15
2.1.6.4. Postural İnstabilite	16
2.1.6.5. Non-motor Semptomlar	16

2.1.7. Güncel Tedavi Yaklaşımları	17
2.1.7.1. Levodopa.....	17
2.1.7.2. Dopamin Agonistleri.....	18
2.1.7.3. Monoamin Oksidaz B (MAO-B) İnhibitörleri.....	19
2.1.7.4. Katekol-O-Metil Transferaz (KOMT) İnhibitörleri.....	21
2.1.7.5. Antikolinerjik İlaçlar.....	22
2.1.7.6. Amantadin.....	23
2.1.7.7. Cerrahi İşlemler	24
2.1.7.8. Diğer Tedavi Yöntemleri	25
2.2. Glutamat.....	29
2.3. Glutamat ve Parkinson Hastalığı İlişkisi	32
2.4. Seftriakson ve Parkinson Hastalığı Arasındaki İlişki	33
2.5. Östrojen ve Parkinson Hastalığı Arasındaki İlişki.....	35
2.6. Parkinson Hastalığı Hayvan Modelleri.....	37
2.6.1. Farmakolojik Modeller	37
2.6.2. Genetik Modeller	38
2.6.3. Toksik Modeller.....	38
2.6.3.1. 1-Metil-4-Fenil-1,2,3,6-Tetrahidropiridin (MPTP) Modeli.....	39
2.6.3.2. Diğer Toksin Bazlı Modeller: LPS, PSI, Rotenone, Paraquat, Maneb.....	40
2.6.3.3. 6-Hidroksidopamin (6-OHDA) ile Oluşturulmuş Parkinson Modeli	42
3. MATERYAL VE METOT.....	47
3.1. Materyal	48

3.1.1. Deney Hayvanları	48
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	48
3.2. Metot	50
3.2.1. Deney Planı	50
3.2.2. 6-OHDA ile Deneysel Parkinson Modeli Oluşturulması	50
3.3. Davranış Testleri	51
3.3.1. Apomorfinle İndüklenen Dönme Testi	51
3.3.2. Lokomotor Aktivite Testi	52
3.3.3. Silindir Testi	53
3.4. İn Vivo Voltametri Testi	53
3.4.1. Kalibrasyon	54
3.4.2. Cam Pipet Hazırlanması ve Mikroelektrota Eklenmesi	55
3.4.3. Ag/AgCl Referans Elektrotu Hazırlanması	55
3.4.4. Mikroelektrotun Beyin Dokusuna Yerleştirilmesi	56
3.4.5. Sinyal Analizi	57
3.5. İstatistiksel Analiz	57
4. BULGULAR	58
4.1. Davranış Testi Bulguları	58
4.1.1 Locomotor Aktivite Testi Bulguları	58
4.1.2 Apomorfinle İndüklenen Dönme Testi Bulguları	63
4.1.3 Silindir Testi	64
4.2. Voltametri Bulguları	65

5. TARTIŞMA.....	72
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	87
KAYNAKÇA.....	88
EKLER	135
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	135
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU.....	136
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	137



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, beni meslek yaşantıma eksiksiz olarak hazırlamak için büyük uğraş veren, bilgi, deneyim ve enerjisi ile her zaman yanımda olan, danışmanım, hocam ve Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU'na teşekkürlerimi sunuyorum. Hem tez sürecinde hem de doktora eğitimim boyunca desteğini ve yardımlarını esirgemeyen bana hem ağabeylik hem de hocalık yapan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ufuk OKKAY'a çok teşekkür ediyorum. Doktora eğitimim boyunca verdikleri bilgi ve emeklerle bugünlerime gelmemde yardımcı olan Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda görevli çok değerli hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca tez sürecinde ve doktora eğitimim boyunca bana her zaman destek olan ve yardım eden sevgili mesai arkadaşlarım Arş. Gör. Ecz. Muhammed Sait ERTUĞRUL ve Vet. Hek. Cemil BAYRAM'a çok teşekkür ederim. Verdiği akıl ve emeklerle hem doktora eğitimime hem de hayata bakışıma yön vermeme sağlayan çok kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Fatih POLAT'a çok teşekkür ederim. Hayatım boyunca bana her zaman destek olan, arkamda duran ve üzerimde pek çok emek ve fedakârlıkları olan canım aileme çok teşekkür ediyorum. Son olarak doktora eğitimim ve tez çalışmamın en başından bu zamana kadar bana her anımda destek olup hayatımı kolaylaştıran, sevgisiyle motive edip bana güç veren ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Arş. Gör. Ecz. Bilge AYDIN'a çok teşekkür ederim.

Bu çalışmayı 2015/269 BAP proje numarasıyla destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Arş. Gör. Ecz. İsmail Çağrı AYDIN

ÖZET

Deneyisel Parkinson Hastalığı Modeli Oluşturulmuş Ratlarda Glutamat Geri Alınım Parametrelerinin Ölçülmesi ve Yeni Tedavi Önerileri

Amaç: Çalışmamızda deneyisel Parkinson Hastalığı modeli oluşturulmuş ratlarda glutamat geri alım sürelerinin voltametrik olarak ölçülmesini, yeni tedavilerle hastalık üzerinde oluşan değişiklikleri ve bu değişikliklerin hastalığın iyileşmesi üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Her bir grupta 6 adet rat olacak şekilde 5 grup olarak çalışma planı oluşturuldu. Ratlarda deneyisel Parkinson Hastalığı modeli oluşturmak için intraserebroventriküler 6-OHDA enjeksiyonu yapıldı. Gruplar kontrol grubu, 6-OHDA grubu, 6-OHDA + levodopa grubu, 6-OHDA + seftriakson grubu ve 6-OHDA + östradiol grubu olarak belirlendi. Hayvanlar davranış testlerine alınarak lokomotor aktivite testi, apomorfinle indüklenen dönme testi ve silindir testleri yapıldı. Voltametrik olarak glutamat geri alım süreleri ölçüldü. İstatistiksel analizler ise SPSS 20.0 programı aracılığıyla One-Way Anova testi ile yapıldı.

Bulgular: Yaptığımız davranış testlerine göre lokomotor aktivite sonuçları değerlendirilerek sıçanlarda ambulatuvar hareket ve toplam katedilen mesafe 6-OHDA grubunda azalırken toplam dinlenme zamanı arttı. Fakat tedavi gruplarında ise bu sonuçların anlamlı olarak düzeldiği tespit edildi. Benzer şekilde silindir testinde 6-OHDA grubunda kontrol grubuna kıyasla sağ ve çift pençe kullanma yüzdesinin anlamlı olarak bozulduğu gösterildi. Tedavi gruplarında bu bozulmanın düzeldiği gösterildi. Apomorfinle indüklenen dönme testinde ise kontrol grubuna kıyasla 6-OHDA grubunun anlamlı olarak dopaminerjik yolağı inhibe ettiği bulundu. Tedavi grubunda ise levodopanın 6-OHDA grubuna göre bu dejenerasyonu anlamlı şekilde düzelttiği gösterildi. Voltametri test sonuçlarına göre substantia nigra ve motor korteks beyin bölgelerinde 6-OHDA grubunda glutamat geri alım sürelerinin anlamlı biçimde uzadığı fakat uzamış bu sürelerin tedavi gruplarında başta seftriakson ve östradiol olmak üzere anlamlı biçimde düzeldiği tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmayla glutamat ve Parkinson arasında bir ilişki olduğunu saniye bazlı ölçümler yaparak ilk kez göstermiş olduk ve yine Parkinson tedavisinde kullanılan levodopanın glutamat geri alım parametrelerini kısmen de olsa düzelttiğini ilk kez göstermiş olduk. Ayrıca glutamat taşıyıcılarını hızlandırdığı gösterilmiş olan seftriakson ve östradiolün 6-OHDA ile oluşturulmuş deneyisel Parkinson hastalığı modelinde faydalı etkiler oluşturduğunu gösterdik.

Anahtar Kelimeler: 6-OHDA, glutamat, levodopa, Parkinson Hastalığı, östradiol, rat, seftriakson, voltametri.

ABSTRACT

Measurement of Glutamate Reuptake Parameter and New Treatment Recommendations in Experimental Parkinson Disease Model Formed Rats

Aim: In our study, we aimed to voltammetrically measure the glutamate uptake time in rats with an experimental Parkinson's Disease model, to examine the changes in the disease with new treatments and the effects of these changes on the recovery of the disease.

Material and method: Study plan was formed as 5 groups each group containing 6 rats. Intracerebroventricular 6-OHDA injection was performed in rats to establish an experimental Parkinson's Disease model. Groups were determined as control group, 6-OHDA group, 6-OHDA + levodopa group, 6-OHDA + ceftriaxone group and 6-OHDA + estradiol group. Locomotor activity test, apomorphine-induced rotation test, and cylinder tests were performed by taking the animals into behavioral tests. Glutamate reuptake times were measured by voltammetry. Statistical analyzes were performed using the One-Way ANOVA test through the SPSS 20.0 program.

Results: According to the behavioral tests we performed, the results of locomotor activity were evaluated, while the ambulatory movement and total distance covered in rats decreased in the 6-OHDA group, while the total rest time increased. However, these results were found to be significantly improved in the treatment groups. Similarly, it was shown that the percentage of right and double paw use was significantly impaired in the 6-OHDA group compared to the control group in the cylinder test. This deterioration was shown to improve in the treatment groups. In the rotation test induced by apomorphine, it was found that the 6-OHDA group significantly inhibited the dopaminergic pathway compared to the control group. In the treatment group, it was shown that levodopa significantly corrected this degeneration compared to the 6-OHDA group. According to the voltammetry test results, it was found that glutamate uptake times were significantly prolonged in the 6-OHDA group in the brain regions of the substantia nigra and motor cortex, but these prolonged periods were significantly improved in the treatment groups, mainly ceftriaxone and estradiol.

Conclusion: In this study, for the first time we have shown that there is a correlation between glutamate and Parkinson's by second-by-second measurements, and we have shown for the first time that levodopa which is used in Parkinson's treatment partially improves glutamate reuptake parameters. We have also shown that the ceftriaxone and estradiol which are known to accelerate glutamate carriers are useful in 6-OHDA-induced Parkinson's disease models in animals.

Keywords: 6-OHDA, ceftriaxone, estradiol, glutamate, levodopa, Parkinson's Disease, rat, voltammetry.

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Hoehn-Yahr evrelendirme ölçeği.....	11
Tablo 2.2. PH tanı kriterleri	11
Tablo 2.3. PH tedavisi için geliştirilmiş nöroprotektif ilaçların stratejileri	28
Tablo 2.4. PH'nin başlıca hayvan modellerinin değerlendirilmesi.....	46
Tablo 4.1. Apomorfinle indüklenen dönme testi sonuçları.....	64
Tablo 4.2. Silindir testi sonuçları	64



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Ambulatuvar hareket sonuçları	58
Şekil 4.2. Katedilen toplam mesafe sonuçları	59
Şekil 4.3. Dinlenme zamanı sonuçları	60
Şekil 4.4. Kontrol grubuna ait ambulatuvar hareket görüntüsü.....	61
Şekil 4.5. 6-OHDA ile PH'nin indüklediği gruba ait ambulatuvar hareket görüntüsü	61
Şekil 4.6. 6-OHDA ile PH'nin indüklediği ve L-dopa ile tedavi edilmiş gruba ait ambulatuvar hareket görüntüsü.....	62
Şekil 4.7. 6-OHDA ile PH'nin indüklediği ve seftriakson ile tedavi edilmiş gruba ait ambulatuvar hareket görüntüsü.....	62
Şekil 4.8. 6-OHDA ile PH'nin indüklediği ve östradiol ile tedavi edilmiş gruba ait ambulatuvar hareket görüntüsü.....	63
Şekil 4.9. Beynin SN bölgesine ait glutamat geri alım süreleri.....	66
Şekil 4.10. Beynin M1 bölgesine ait glutamat geri alım süreleri	66
Şekil 4.11. Kontrol grubu SN bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.....	67
Şekil 4.12. Kontrol grubu M1 bölgesine ait örnek voltametri kayıtları	67
Şekil 4.13. 6-OHDA grubu SN bölgesine ait örnek voltametri kayıtları	68
Şekil 4.14. 6-OHDA grubu M1 bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.....	68
Şekil 4.15. 6-OHDA + L-DOPA grubu SN bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.....	69
Şekil 4.16. 6-OHDA + L-DOPA grubu M1 bölgesine ait örnek voltametri kayıtları	69
Şekil 4.17. 6-OHDA + SEF grubu SN bölgesine ait örnek voltametri kayıtları	70
Şekil 4.18. 6-OHDA + SEF grubu M1 bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.....	70
Şekil 4.19. 6-OHDA + ÖST grubu SN bölgesine ait örnek voltametri kayıtları.....	71
Şekil 4.20. 6-OHDA + ÖST grubu M1 bölgesine ait örnek voltametri kayıtları	71

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

6-OHDA	: 6-Hidroksidopamin
AH	: Alzheimer Hastalığı
ALS	: Amiyotrofik lateral skleroz
AMPA	: Amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit
BG	: Bazal ganglion
E2	: Östradiol
EAAT	: Eksitator amino asit taşıyıcı
EAAT2	: Eksitator amino asit taşıyıcı 2
ER	: Östrojen reseptörleri
GLAST	: Glutamat-aspartat taşıyıcı
GLT-1	: Glutamat taşıyıcısı 1
KOMT	: Katekol-o-metil transferaz inhibitörleri
L-Dopa	: Levodopa
LID	: Levodopa ile indüklenen diskinezi
LPS	: Lipopolisakkarit
M1	: Motor korteks
MAO-B	: Monoamin oksidaz B inhibitörleri
MFB	: Medial ön beyin demeti
mGluR	: Metabotropik glutamat reseptörleri
MPTP	: 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NMDA	: N-metil-D-aspartat
PH	: Parkinson hastalığı

PSI	:	Proteazomal inhibitörler
ROS	:	Reaktif oksijen türleri
SERM	:	Seçici östrojen reseptör modülatörleri
SN	:	Substantia nigra
SNpc	:	Substantia nigra pars compacta
SSS	:	Santral sinir sistemi
UPS	:	Ubikitin-Proteozom Sistemi



1. GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), nigrostriatal yolaktaki dopaminerjik nöronların kaybı ile ilişkili bir nörodejeneratif bozukluktur.¹ PH, bradikinezi, sertlik, postüral instabilite ve istirahat titremesi gibi kardinal motor semptomlarla karakterizedir. PH'nin erken evrelerinde hastalar ayrıca otonomik işlev bozuklukları, bilişsel anormallikler, uyku ve duygu durum bozuklukları, ağrı ve periferik nörodejenerasyonu yansıtan duyuşal koşullar gibi motor dışı belirtiler de sergiler.² Genellikle yaşlanmayla ilişkili olarak substantia nigra pars compacta (SNpc)'daki nöron kaybı ve hücre ölümünün % 50-60'ları geçmesi ile klinik belirtiler görülmeye başlamaktadır.³ PH, dünyada Alzheimer hastalığından (AH) sonra en sık görülen ikinci hastalıktır.⁴ PH, ortalama başlangıç yaşı 55 ve yaşla birlikte belirgin şekilde artan bir insidansla ilerleyicidir.⁵ Yaşam kalitesi üzerindeki önemlerine dair artan kanıtlara rağmen, çalışmalar bu sorunların tedavisinde birçok zorluk olduğunu göstermiştir.⁶

Günümüzde dopamin öncüsü levodopa (L-3,4-dihidroksifenilalanin, L-Dopa) ve dopamin reseptör agonistleri dahil olmak üzere dopamimetik ilaçlar, Parkinson semptomlarının tedavisinde tek standart tedavi olarak kabul edilmektedir.⁷ Bu tedaviler çoğu hastada ilk birkaç yıl PH'nin motor belirtilerini iyileştirse de, uzun süreli tedavi sıklıkla levodopa ile indüklenen diskinezi (LID) olarak bilinen motor komplikasyonların gelişmesine yol açar.⁸ İnsan beynindeki ve merkezi sinir sistemindeki farklı nörotransmitter sistemlerinin PH ve LID patofizyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Bunlar arasında, glutamat tüm sinapsların % 40'ını kaplar ve sürekli geri beslemede bazal ganglion devresinin aracılığında önemli bir rol oynar ve striatumun dopaminerjik denervasyonuna yol açar.⁹

PH primer olarak dopaminerjik bir bozukluk olarak bilinse de patogenezinde santral sinir sisteminde (SSS) farklı alanların etkilendiği ve farklı nörotransmitter ve

nöromodülatörlerde değişiklik olduğu gözlemlenmiştir. Bu sistemlerden birisi de glutamat ve glutamerjik sistemdir.¹⁰

Glutamat SSS'nin ana eksitator nörotransmitterlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Yaklaşık olarak sinapsların % 40'ı ve nöronların % 60'ının glutamaterjik yapıda olduğu belirtilmektedir.¹¹ Glutamat beyinde kognisyon, bellek ve algı gibi birçok fizyolojik fonksiyonlarda görev alır.¹² Glutamatın beyin gelişiminde, akson oluşumunda, nöronal farklılaşma ve yaşamda önemli işlevleri bulunmaktadır. Ayrıca sinaps yapılarının ve sinaptik etkinliğin değişiminde, sinir sisteminde ve nöroplastisitede merkezi bir rol üstlenmektedir.¹³

PH'de beyindeki glutamat taşıyıcı fonksiyonlarında azalma olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Glutamat taşıyıcılarının yetersiz işleyişi, sinaptik aralıkta aşırı glutamat birikimi ve eksitotoksik nöronal hasar ile sonuçlanabilir.¹⁴ Eksitotoksisteye yol açan mekanizmalar tam olarak anlaşılmasına rağmen, eksitator amino asit taşıyıcıların (EAAT) düzensizliği, glutamat eksitotoksitesini ve meydana gelen nöropatolojiyi büyük oranda etkileyebilir. Diğer taşıyıcılara göre, merkezi sinir sistemindeki birincil glutamat taşıyıcıları olan EAAT1 ve EAAT2, bu eksitotoksisteyi daha fazla miktarda etkileyebilir.¹⁵ Bu taşıyıcılar arasında, sinapslarda glutamat seviyelerinin % 90'ının düzenlenmesinde görevli olan eksitator amino asit taşıyıcı 2 (EAAT2) ya da farelerdeki homolog karşılığı olan glutamat taşıyıcısı 1 (GLT-1) çoğunlukla astrositler üzerinde sentezlenir.¹⁶

Glutamat-aspartat taşıyıcı (GLAST) / GLT-1'in ekspresyonu ve işlevi, aşırı derecede hücre dışı glutamat ve eksitotoksisteye yol açan birçok seviyede düzensiz olabilir. Bu nedenle, birçok düzenlemenin yanı sıra GLAST ve GLT-1'in yapısının ve modifikasyonlarının anlaşılması, glutamat taşıyıcılarının bozulmasıyla alakalı hastalıkları tedavi etmek için terapötik hedeflerin gelişimine katkı sağlayabilir.

Kısaca GLAST / GLT-1'in düzenleyici mekanizmalarının anlaşılması, nörolojik bozuklukların tedavisi için yeni stratejilerin geliştirilmesinde bir ilgi alanı olmuştur. Seftriakson gibi β -laktam antibiyotikler, östrojen / seçici östrojen reseptör modölatörleri (SERM'ler), büyüme faktörleri ve transkripsiyonel aktivatörler gibi birçok farmakolojik ajanlar, hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak GLAST / GLT-1 ve glutamat alımının ekspresyonunu ve etkilerini arttırmada önemli fayda sağlamıştır.¹⁷

Biz de bu çalışmada 6-Hidroksidopamin (6-OHDA) ile indüklenen deneysel PH modelinde seftriakson ve östradiol gibi glutamat taşıyıcı aktivatörü ilaçların ve klinikte rutin olarak PH tedavisinde kullanılan levodopa ilacının etkilerini hem davranış testleri aracılığıyla hem de substantia nigra (SN) ve motor kortekste (M1) voltametik olarak glutamat geri alım parametreleri aracılığıyla incelemeyi hedefledik. Halen tedavi imkânı bulunmayan PH'nin altında yatan mekanizmaları daha iyi anlayabilmek, bu mekanizmalara farklı bir açıdan bakabilmek ve yeni tedavi önerileri sunabilmek için bu deneysel çalışmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığı Tanımı

PH, SNpc ve locus coeruleus'ta dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ve sitoplazmadaki Lewy cisimciklerinin varlığı ile karakterize ilerleyici bir nörolojik bozukluk olarak tanımlanır.¹⁸ Temel olarak rijidite, akinezi, bradikinezi ve dinlenme esnasında titreme gibi tipik motor semptomlarla karakterizedir.¹⁹ Bununla birlikte, PH'deki nörodejeneratif süreç dopaminerjik sistemle sınırlı değildir, aynı zamanda noradrenerjik, kolinerjik ve serotonerjik projeksiyonların yanı sıra serebral korteks, koku alma ampülü ve otonom sinir sistemindeki nöronları da içerir. Bu, PH'yi motor dışı semptomların (otonomik, psikiyatrik ve bilişsel olanlar) da önemli bir rol oynadığı ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediği çok sistemli nörodejeneratif bir hastalık yapar.²⁰

2.1.1. Parkinson Tarihçesi

PH, Londralı bir cerrah olan James Parkinson tarafından ilk olarak 1817 tarihinde yazdığı "Essay on the Shaking Palsy" makalesinde basitçe tarif edilmiştir. Asıl olarak tanımlanması Fransız nörolog Jean-Martin Charcot tarafından yapılmıştır. Jean-Martin Charcot hastalığın istirahat esnasında titreme, sertlik, karakterize yüz hareketsizliği ve belirli yürüyüş ve duruş bozuklukları ile karakterize edilen bir bozukluk olarak tanımlamıştır.²¹

SN'deki nöronların dejenerasyonu ve sitoplazmalarında Lewy cisimcikleri denilen inklüzyonların oluşumu hastalığın klasik patolojik bulgularını oluşturur.^{22, 23} Lewy cisimcikleri ilk defa 1912 yılında F. H. Lewy tarafından Parkinson hastalarının beyin sapında, SN'nin nöromelanin içeren nöronlarının sitoplazmasında saptanmıştır.²⁴

Eozinofilik boyanma gösteren, α -sinüklein, parkin ve ubiquitinli proteinlerden oluşan Lewy cisimcikleri, yoğun hyalin çekirdeğe ve 15 μ m'den daha büyük çapa sahip inklüzyonlardır.²⁵

Tretiakoff ve arkadaşları tarafından 1919 yılında hastalıkla ilişkili olarak SN'de dopaminerjik nöronların kayıp olduğu açıklanmıştır.²⁶ Foix ve Nicolesco, 1925'te PH'nin patolojisi hakkında ayrıntılı bir çalışma yaptılar ve en değişmez ve şiddetli lezyonların SN'de olduğunu bulmuştur.²⁷ O zamandan beri 1938'de Hassler²⁸ ve 1953'te Greenfield ve Bosanquet²⁹ bu bulguları doğrulamış ve lokus coeruleus gibi diğer beyin sapı çekirdeklerinin de dahil edilmesiyle alakalı başka gözlemler eklemiştir. Daha sonra 1960 yılında Hornykiewicz ve Ehringer tarafından Parkinson hastalarının striatumunda dopamin eksikliği bildirilmiştir.³⁰ Bu buluş sonucunda L-Dopa ve direkt etkili dopamin agonistlerinin klinikte kullanımının önü açılmıştır.³¹

2.1.2. Parkinson Epidemiyolojisi

PH, AH'den sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır. Hastalık kadınlara nazaran erkeklerde daha sık görülür. Bu da östrojenin nöroprotektif etkileriyle açıklanır.³² Kaliforniya'da yapılan bir araştırma da hastalığın insidansı erkeklerde 19/100.000 iken kadınlarda 9.9/100.000 bulunmuştur.³³

Hastalığın Avrupa ülkelerinde prevalansı yaklaşık 108-257/100.000 ve insidansı ise yılda 11-19/100.000 iken Asya ülkelerinde prevalansı biraz daha düşük olup, prevalansı 51.3-176.9 / 100.000 ve insidans da yılda 6.7-8.7/100.000 arasındadır.³⁴ Afrika'da ise prevalansı 7-31.4 / 100.000 ve insidansı yılda 4.5/100.000 oranları ile³⁵ prevalansı ve insidansı en düşük seviyede olan kıtadır.

Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 40-60 arasında olup bu aralığın altındaki yaşlarda çok nadir görülebilir. Sıklıkla da 60 yaş üstü bu hastalık görülür. Ancak hastaların % 5-10 oranında ki kısmında semptomlar 20-40 yaş aralığında da görülebilir.³⁶

2.1.3. Parkinson Etiyolojisi

PH'nin en önemli ayırıcı özelliği, beynin SNpc bölgesinde bulunan dopaminerjik nöronların kaybı ve henüz işlevini yitirmemiş olan hücrelerin sitoplazmalarında içinde protein agregatlarını barındıran Lewy cisimleri varlığıdır. Bu nöronların % 60-65'nin kaybı neticesinde striatal dopamin seviyesinin % 80-85 oranında azalmasıyla semptomlar ortaya çıkar.³⁷

PH'nin etiolojisi genel hatlarıyla sporadik ve ailesel PH olarak iki gruba ayrılabilir, fakat ailesel PH tanımlamasının her zaman genetik etiyojjiye karşılık gelmediği ve aile fertlerinin uzun yıllar aynı çevresel faktörlere maruz kaldıkları için hastalığı geliştirmiş olabilecekleri de düşünülmektedir. Bu nedenle bazı bilimsel çevreler “idiyopatik PH (İPH)” tanımını getirmekte, bunu da “ailesel İPH” ve “sporadik İPH” olarak ikiye ayırmaktadırlar. Sporadik İPH grubundaki olası etiyojiler; viral enfeksiyonlar (İnfluenza A, Corona virüs, von Economo ensefaliti), kafa travmaları veya bazı toksinler (rotenon, izokinolin, MPTP, paraquat, n-hekzan), ilerleyen yaş, diyet gibi çok çeşitli olabilir.³⁸⁻⁴¹ PH olgularının % 85'i sporadik görünmekte, % 10-15'i ailesellik göstermekte, % 5'lik kısmı ise gene bağlı bozukluklardan kaynaklanmaktadır.⁴²⁻⁴⁵

PH olgularının çoğu sporadik olmasına rağmen özellikle hastalık başlangıç yaşı 50 yaşından önceyse, genetik faktörlerin PH patogenezinde rol oynadığı düşüncesi giderek belirgin hale gelmektedir. Hastaların yaklaşık % 20-25'inin en az bir birinci dereceden Parkinson hastası yakını vardır ve birinci derece yakınların diğerlerine göre PH geliştirme olasılığı 2-3 kat daha fazladır.⁴⁶

PH'nin etiyojisi tam bilinmemekle birlikte, ileri yaş ve nörotoksinler risk faktörleri oluşturmaya rağmen sigara içmenin koruyucu olduğu görülmektedir. Son on yılda, Mendel kalıtımına sahip nadir ailelerde PH'na neden olan çeşitli genler ve duyarlılık faktörleri tanımlanmıştır. Ayrıca yanlış katlanmış proteinlerin ubiquitin-proteozom ve otofaji-lizozomal sistemleri, artmış oksidatif stres, mitokondriyal ve lizozomal disfonksiyonlar ve diğer patojenik işlev bozukluklarının PH oluşumunda payı bulunur.^{4,5}

2.1.4. Patogenez

PH'de nörodejenerasyonun nedenleri hakkında ki sebepler tam bilinmemekle birlikte hastalığın patolojik olarak değerlendirilmesinde ileri sürülen birçok farklı durum vardır. Bu durumlar; dopaminerjik nöronlarda anormal protein birikimi (Ubikitin-Proteozom Sistemi (UPS)), mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, mikroglyal aktivasyon ve inflamasyon, eksitotoksisite, apoptozis, çevresel ve genetik faktörlerdir.⁴⁷⁻

54

UPS vücutta en önemli protein degradasyon yollarından biridir. Normalde sağlıklı nöronlarda bu agregatlar oluşmaz.⁵⁵ Bu UPS ile yanlış eşleşen, hasara ve mutasyona uğrayan proteinlerin degradasyonu sağlanmaktadır. Bu olay iki aşamada gerçekleşmektedir. İlk aşamada yanlış katlanmış proteinler ubiquitin adı verilen proteinlerle görevli olan 3 enzim grubuyla beraber işaretlenir. İkinci aşamada ise işaretlenen proteinler proteozomal kompleks tarafından parçalanarak degrade edilir.^{55, 56} UPS'deki herhangi bir fonksiyon bozukluğu sonucunda nörotoksin proteinlerin agregasyonu ve birikmesiyle birlikte hasar ortadan kaldırılamamaktadır ve hücre ölüme gitmektedir.⁵⁷

PH'de mitokondrial fonksiyon bozukluğunun doğrudan kanıtı hastaların beyin örneklerine bakılarak bulunmuştur. İlk olarak 1983 yılında uyuşturucu kullanan hastalarda Parkinson benzeri semptom ortaya çıkaran MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin) bulunmasıyla bağlantı kurulmuş daha sonra yapılan hayvan çalışmalarıyla bu doğrulanmıştır.⁵⁸ Parkinsonlu hastaların SN'lerinde mitokondrial kompleks I aktivitesi yüksek miktarda azalmaktadır. Mitokondrial fonksiyon bozukluğunun özellikleri arasında yüksek miktarda ROS (reaktif oksijen türleri) üretimi, ATP miktarının azalması, mtDNA silinmesi, kaspaz salınımı gibi bozulmalar bulunmaktadır.^{59, 60} ROS üretimi, kompleks I ve III'ün hasarını ve proteinlerin oksidasyonunu indükleyerek mitokondrial fonksiyon bozukluğuna neden olur. Bozulmuş mitokondrial disfonksiyon oksidatif stresin oluşmasına sebep olur ve hücrenin hasar görmesine ve hücre ölümüne neden olan bazı hücre içi olaylara etki eder. Oksidatif stres, PH'de nigral dopaminerjik hücre ölümünün en önemli patojenik mekanizmalarındandır.^{61, 62}

PH'de belirgin şekilde görülen özelliklerden birisi de nöroinflamasyondur. Bu inflamasyona mikroglia adı verilen hücreler neden olur.⁶³ Mikroglia, miyeloid hücre soyundan türetilen merkezi sinir sisteminin hücreleridir, bu nedenle makrofajlar tarafından ifade edilen birçok özelliğe sahiptirler. Mikroglia, hasarlı nöronları ve yabancı maddeleri uzaklaştırmak için fagositik bir işleve girer ve prostaglandinler, TNF- α , IL-1 gibi proenflamatuar faktörleri ve süperoksit ve NO gibi serbest radikalleri salgılayarak immünolojik sürveyansta yer alır. Bu toksik faktörler normal biyolojik fonksiyon için gerekli olmakla birlikte, aşırı aktifleşmeyi ve ciddi nörotoksik sonucu önlemek için mikroglial yanıtın sıkı bir şekilde ayarlanması gerekir. Mikroglia, çeşitli pro-enflamatuar faktörler tarafından beyin hasarı veya stimülasyonunun ardından aktive olduğunda ve çoğaldığında, bu aktivasyonun, AH, PH ve multipl skleroz (MS) gibi birkaç

nörodejeneratif bozukluğun başlatılmasında ve geliştirilmesinde önemli bir rol oynadığı varsayılmaktadır.⁶⁴

Oksidatif stres nörodejenerasyona yol açabilecek serbest radikallerin oluşumu ve atılımı arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan patolojik durumdur. Oksidatif strese maruz kalan hücreler DNA'da ve lipidlerde hasara neden olurlar ve bu yüzden hücreler özelliklerini kaybederler.^{65, 66} PH ile ilişkili genlerdeki genetik modifikasyonlardan kaynaklanan farklı yollar ve bunların işlev bozuklukları oksidatif stresin artmasına neden olur. Bu proteinlerin mutasyonları veya değişen ekspresyonu mitokondriyal bozulma, oksidatif stres ve protein yanlış katlanması ile sonuçlanır. Ayrıca, dopamin metabolizması, artan seviyelerde reaktif oksijen türüne katkıda bulunan reaktif dopamin kinonlara oksitlenebilir. α -sinüklein modifiye olur ve agregasyonunu hızlandırır. Artan oksidatif stres, UPS'in yanlış katlanmış veya hasar görmüş proteinleri parçalayan ve böylece hücre sağkalımını daha da etkileyen bozulmuş fonksiyonunu artırır. Çevresel toksinler mitokondriyal fonksiyonu bozar, serbest radikallerin oluşumunu artırır ve α -sinüklein dahil proteinlerin birikmesine yol açar. Mitokondriyal işlev bozukluğu, oksidatif streste bir artış ve ATP üretiminde bir düşüş ekleyerek hücre içi bileşenlerin hasar görmesine ve hücre ölümüne yol açarak kompleks I inhibisyonu etkileriyle ortaya çıkar. Ayrıca, nöroinflamatuvar mekanizmalar hücre ölümüne yol açan sonuçların artmasına katkıda bulunabilir. Özetle, oksidatif strese atfedilen bu birkaç hücre mekanizmasının tümü, dopaminerjik nöronların seçici dejenerasyonunda rol oynamaktadır.^{67, 68}

PH patogenezinde yer alan bir diğer önemli mekanizma, nigrostriatal dejenerasyonun şiddetlenmesinde ciddi olarak payı olan ve patolojik bir rol oynayan eksitotoksisitedir.⁶⁹ PH'de bazal gangliyonlarda gözlemlenen değişmiş nörotransmisyon glutamaterjik sistemi etkiler ve bu da glutamat aracılı eksitotoksisitenin patogeneizde

kritik bir rol oynadığını gösterir. Hücre dışı glutamat birikimi ve glutamaterjik nöronların artan uyarılması ROS üretimini yayar. Glutamat reseptörlerinin aktivasyonu, kalsiyum homeostaz disfonksiyonunu, kaspaz aktivasyonunu içerir ve sitotoksik transkripsiyon faktörlerinde ve serbest radikal türlerinde bir artış belirler.⁷⁰ Glutamat eksitotoksitesinde, glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü kalsiyum iyon kanallarının aktivasyonu yoluyla, mitokondri tarafından alınan ve daha sonra mitokondriyal depolarizasyona neden olan bir kalsiyum akışına neden olur. Kalsiyum disregülasyonu PH'deki nöronların seçici zayıflığı ile bağlantılı olduğundan, bu durum PH nöropatolojisinde özellikle önemli olabilir.⁷¹⁻⁷³ Bu değişiklikler sonucu NMDA reseptörlerinin nörodejenerasyonu hızlanır; Ca⁺²'nin aktive olan NMDA reseptörlerinden akışı eksitotoksitenin yanı sıra mikrogial aktivasyonun artmasına, inflamatuvar sitokinlerin salınmasına ve sonrasında nöroinflamasyon ve dejenerasyona neden olabilir.⁷⁴

PH'de ki diğer bir patogenez yolağı ise genetik faktörlerle oluşan durumdur. Genetiksel olarak aileden gelen PH en belirgin göstergesi α -sinükleinin aşırı miktarda artmasıdır. Bunun yanında PARK2 (PARKİN), LRRK2, PINK1(PARK 6) , DJ-1 (PARK7), ATP13A2 (PARK9) gibi genlerin mutasyonunun da Parkinson oluşumuna etkisi vardır. Ancak PH oluşumunda genetik mutasyonlar olmasına rağmen olguların sadece % 15 kadarı bunlarla ilişkilidir. Bu da olguların genetik faktörlerden çok diğer patogenez mekanizmalarıyla oluştuğunu göstermektedir.^{75, 76}

2.1.5. Parkinson Hastalığının Tanı Kriterleri ve Sınıflandırılması

PH'nin belirtileri ilk olarak SN'deki dopaminerjik nöronların kaybı veya dejenerasyonu ve dopaminerjik nöronlarda Lewy cisimciklerinin gelişmesi ile ortaya çıkar.⁷⁷ Hastalık Hoehn-Yahr Evrelendirme Ölçeği (HYE)' ne göre sınıflandırılarak

hastaların hangi evrede olduğunu buna göre belirlenmektedir. Bu sınıflandırma Tablo 2.1’de verilmiştir.⁷⁸

Tablo 2.1. Hoehn-Yahr evrelendirme ölçeği

Evreler	Klinik Belirti
Evre 0	Klinik belirti yok
Evre 1	Sadece tek taraflı tutulma
Evre 2	Sadece çift taraflı tutulma
Evre 3	Postüral reflekslerin bozulması ya da dengesizlik, düşme
Evre 4	Tamamen klinik tablo
Evre 5	Tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı olma

PH için uluslararası kabul görmüş tanı kriterleri şu anda İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası tarafından belirlenmektedir. Hastalığı bu kriterlere göre teşhis etmek için hastalar dahil etme, hariç tutma ve destekleyici kriterler başlığı altında değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmeler Tablo 2.2’de gösterilmiştir.⁷⁹

Tablo 2.2. PH tanı kriterleri

Parkinson Hastalığı Tanı Kriterleri
1. Parkinsonizm tanısı
a. Bradikinezi
Artı aşağıdakilerden en az biri biri
b. Tremor (titreme)
c. Rijidite (katılık)
d. Postural instabilite

Tablo 2.2. PH tanı kriterleri devamı

2. Hariç tutma kriterleri
a. Serebellar anormallikler
b. Supranükleer bakış felci
c. Hastalığın başlamasından sonraki 5 yıl içinde frontotemporal demansın veya primer progresif afazinin davranışsal değişiminin teşhisi
d. İlaça bağlı parkinsonizm ile tutarlı bir dopamin reseptör bloker veya dopamin tüketen ajan ile tedavi
e. En azından orta derecede hastalık şiddetine rağmen yüksek dozda levodopaya yanıt olmaması
f. Kortikal duyu kaybı, açık ekstremitte ideomotor apraksi veya progresif afazi
g. Dopaminerjik sistemin normal fonksiyonel görüntülemesi
h. Semptomlara neden olabilecek parkinsonizme neden olan alternatif durumun teşhisi

3. Destekleyici kriterler
a. Dopaminerjik tedaviye açık yararlı yanıt
b. Levodopa kaynaklı diskinezi varlığı
c. Bir ekstremitenin dinlenme titremesi
d. MIBG (Meta iyodo benzil guanidin) sintigrafisinde koku kaybı veya kardiyak sempatik denervasyonun varlığı

4. En tehlikeli işaretler
a. 5 yıl içinde tekerlekli sandalye kullanımına yol açan yürüyüş bozukluğunun hızla ilerlemesi
b. Tedaviyle ilişkili olmadıkça, 5 yıldan fazla motor semptomların ilerlemesinin olmaması
c. Erken bulbar fonksiyon bozukluğu
d. İspiratuar solunum fonksiyon bozukluğu
e. Hastalığın ilk 5 yılında şiddetli otonomik başarısızlık
f. Başlangıçtan sonraki 3 yıl içinde denge bozukluğu nedeniyle tekrarlayan düşüşler
g. Hastalığın başlamasından sonraki 10 yıl içinde orantısız anterokollis veya kontraktürler
h. 5 yıllık hastalığa rağmen yaygın motor dışı özelliklerin yokluğu
i. Açıklanamayan piramidal işaretler
j. Bilateral simetrik parkinsonizm

Parkinson hastalığı dört ana başlık altında sınıflandırılmaktadır. Bunlar Primer (idiopatik) Parkinson Hastalığı (İPH), Sekonder Parkinsonizm, Parkinson-Plus Sendromlar ve Herediter Dejeneratif Hastalıklar olarak adlandırılmaktadır. Bu dört ana kategorinin altında kalan diğer sınıflandırmalar ise aşağıda gösterilmiştir.⁸⁰

A- Primer (İdiopatik) Parkinsonizm

1-Parkinson Hastalığı (PH)

2-Jüvenil Parkinson Hastalığı

B-Sekonder Parkinsonizm

1- İlaça bağlı (dopamin antagonistleri ve dopamini baskılayıcı ilaçlar)

2- İnfeksiyonlar (postensefalitik, sifiliz)

3- Metabolik (tiroid ve paratiroid disfonksiyonu, hipoksi, hepatoserebral dejenerasyon)

4-Yapısal (beyin tümörleri, hidrocefali, travma)

5- Toksinler (MPTP, karbonmonoksit, mangenez, siyanür)

6-Vaskülitler

C-Parkinson-Plus Sendromlar

1-Kortiko-Bazal Ganglionik Dejenerasyon

2- Demans Sendromları

3- Alzheimer Hastalığı

4- Diffüz Lewy Body Hastalığı

5- Multipl Sistem Atrofi Sendromları

6- Litico-Boding (Guam Parkinsonizm-Demans-ALS)

7- Progressif Pallidal Atrofi

8- Progressif Supranükleer Palsi

D- Herediter Dejeneratif Hastalıklar

1- Otozomal Dominant Serebellar Ataksiler

2- Hallervorden- Spatz Hastalığı

3- Huntington Hastalığı

4- Mitokondriopatiler

5- Nöroakantositozis

6- Wilson Hastalığı

2.1.6. Klinik Bulgular ve Semptomlar

PH tanısının ilk bileşeni hastanın “parkinsonizm” olduğunu belirlemektir. Bu klinik bir tanıdır ve dört temel unsura dayanır: bradikinezi, titreme, rijidite ve postural instabilite. Bunlardan bradikinezi ile birlikte diğer üçünden en az biri ile mevcut olmalıdır. Bir hastanın parkinsonizm olduğu tespit edildikten sonra, PH tanısı koymak için bu sendromun diğer nedenlerini hariç tutmak hayati önem taşır. Ayrıca, parkinsonizmin varlığına ek olarak, PH'nin klinik olarak pozitif tanısına katkıda bulunan ek özellikler de vardır. Motor dışı özelliklerin varlığı önemlidir, çünkü bunlar hastalık seyrinin başlarında bile belirgin olabilir.⁷⁹

2.1.6.1. Bradikinezi

PH'nin en önemli klinik bulgularından biri olan bradikinezi yavaşlık ve kendiliğinden hareket eksikliğidir. Bu bulgunun belirtileri arasında ince motor görevleri ile ilgili zorluk, sessiz ve monoton bir sesle konuşmada değişiklik (hipofoni), seyrek yutkunma sebebiyle tükürükte artış, yüz ifadesi kaybı, azalmış göz kırpması sıklığı, gittikçe küçülen sıkışık el yazısı, yürüme sırasında azalmış kol hareketi salınımı, ayaklarını

sürüyerek atılan adımlar ve eğik durma vardır. Parkinson bradikinezi olan hastaların durumunda sadece hareket yavaşlığı değil, aynı zamanda hareket hızı veya çokluğunda da azalma göstermektedir.⁸¹

PH'de sorun yaratan en temel belirti bradikinezi olup, hastalık ilerledikçe, hastanın en basit günlük işlerini dahi bağımsız olarak sürdürememesine neden olmaktadır.

2.1.6.2. Tremor

Tremor klasik olarak “hap haddeleme” (pronasyon / supinasyon) olarak tanımlanır. Frekansı 4-6 Hz'dir. Olguların % 50-75'inde ilk motor semptom olarak tremor ortaya çıkar. % 15-20 olguda ise hastalığın hiçbir evresinde tremor gözlenmez.⁸²

Tek taraflı olarak başlar, ancak asimetric kalmasına rağmen her iki tarafı da içerecek şekilde ilerleyebilir. Bir uzvun en distal kısmında, yani üst ekstremitte tutulursa elde görülür. Genellikle istirahatte meydana gelir ve harekette iyileşme veya tamamen ortadan kaybolması şeklinde olur. Erken evre hastalıkta, genellikle aralıklıdır ve hastalar genellikle dinlenirken fark ederler. Titreme ayrıca, hasta geriye doğru saymak veya yürümek gibi başka bir işle meşgul olduğunda daha belirgin hale gelir. En sık, sadece bir parmak veya başparmak da dahil olmak üzere üst ekstremitelerde görülür, ancak bacakları veya çeneyi de içerebilir. Baş ve ses tremoru PH'de beklenmez.^{83, 84}

2.1.6.3. Rijidite

Rijidite PH'nin motor semptomlarından birisidir. Agonist ve antagonist kasların eşzamanlı bir şekilde kasılmasıyla ortaya çıkan kas tonusu artışıdır. Tek taraflı olarak oluşur. Ancak hastalık ilerledikçe bedenin diğer yarısında da saptanabilir.⁸⁵

Rijidite hastalar tarafından sıklıkla omuzda tek taraflı ağrı veya sertlik şeklinde bildirilir. Bir eklemde çeşitli pasif hareketleriyle (fleksiyon, ekstansiyon ve rotasyon) hissedilebilir.^{81, 86}

2.1.6.4. Postural İnstabilite

Postural instabilite veya diğer adıyla doğrultma refleksindeki bozulma, ortaya çıkan en temel belirtilerin sonucudur ve tedaviye en az yanıt verir. Bu özellik bradikinezi ve rijidite ile birleştiğinde hasta için önemli sakatlıklara neden olur. Kısa adım, düşük adım yüksekliği, azaltılmış kol salınımları ve bozulmuş postural refleksler, düşme ve yaralanma riskini artırır.⁸⁷

2.1.6.5. Non-motor Semptomlar

PH'nin motor olmayan özellikleri tanının kesinliğine katkıda bulunur. Nörodejeneratif patolojinin başlangıcını temsil ettiği düşünülen bir motor öncesi fazın kanıtlanmış kanıtları vardır. PH ilerlemesi devam eden hastalar, tanıdan önceki yıllarda sıklıkla depresyon, kabızlık, anozmi ve REM uyku davranış bozukluğu yaşamışlardır.⁸⁸ Ancak bu semptomlar spesifik değildir ve genellikle yaşlı popülasyonda yaygındır. Bu semptomların birçok potansiyel nedeni vardır, bu da daha sonra PH oluşma riski altında olanları tahmin etmek için kullanımlarını zorlaştırır. PH'nin seyri boyunca herhangi bir noktada gelişebilecek motor olmayan başka yönleri de vardır. Hemen göze çarpmayan bilişsel eksiklikler tanı anında bile mevcut olabilir ve tipik olarak dikkat, yönetim, görsel-uzamsal ve bellek işlevlerini etkiler.⁸⁹ Psikoz, depresyon, anksiyete ve ilgisizlik gibi nöropsikiyatrik belirtiler de yaygındır.⁹⁰ Otonomik disfonksiyon, idrar sıklığı veya aciliyeti, kabızlık, ortostatik hipotansiyon, salya akması, erektil disfonksiyon veya anormal terleme şeklinde de kendini gösterebilir.⁹¹

2.1.7. Güncel Tedavi Yaklaşımları

Günümüzde PH için hastalığı tamamen iyileştiren ilaç yoktur, fakat kullanılan tedaviler motor semptomlarda önemli semptomatik rahatlama sağlanmaktadır. Ancak bu ilaçlar hastalığın motor olmayan belirtileri açısından ise çok az klinik fayda sağlarlar. Bu yüzden hastalığa özgü ve asıl sebeplerini düzeltici tedavi yaklaşımları gün geçtikçe önem kazanmaktadır.

2.1.7.1. Levodopa

L-Dopa, dopaminin öncüsüdür ve dopaminerjik tedavi ilk olarak 1970 yılında tanıtılmıştır. 40 yıllık evrensel kullanımdan sonra, L-Dopa tedavisi PH tedavisi için altın standart olmaya devam etmektedir. Başlıca avantajları, nispeten ucuz fiyatı ve dopamine dönüştürüldükten sonra kan-beyin bariyerini geçme kabiliyetini içerir. PH'nin erken evresinde, L-Dopa, akinezi veya bradikinezi ve sertliğin hafifletilmesi ve titremeye kısmi yanıt gibi motor semptomların iyileştirilmesinde etkilidir. Bu dönem aynı zamanda L-Dopa "balayı" olarak da bilinir. Ayrıca L-Dopa, yaşam beklentisini iyileştirdiği bildirilen tek ilaçtır.⁹² Bununla birlikte, bu terapinin çeşitli yönleriyle de sınırlılıkları vardır. İlk olarak, uzun süreli kullanımdan sonra, konuşma, yürüme, duruş ve denge gibi motor semptomlardaki sakatlıklar, optimal L-Dopa tedavisine rağmen kötüleşme eğilimindedir.⁹³ PH'nin tedavi sırasında, halüsinasyon, bilişsel bozukluk ve ortostatik hipotansiyon gibi motor dışı özellikleri de mevcuttur. Ayrıca, 5 yıllık ilaç tedavisinden sonra hastaların yaklaşık % 50'sinde, "yıpranma" veya "açma-kapama" dalgalanmaları ve diskinezi, devam eden L-Dopa maruziyeti ile kötüleşme eğilimindedir. Ayrıca, L-Dopa'nın oksidatif metabolizma yoluyla nöronal dejenerasyonu hızlandırabileceği bildirilmiştir.⁹⁴ Ancak bu önerme günümüzde hala tartışmalıdır. Son olarak, L-Dopa

hastalığın ilerlemesini ne durdurabilir veya geciktirebilir ne de PH ile ilişkili biyokimyasal anormallikleri tersine çevirebilir.

Periferal yan etkilerini azaltmak için levodopa, benserazid ve karbidopa gibi dopa dekarboksilaz inhibitörleri ile kombinasyon halinde uygulanır. Bu bileşikler kan beyin bariyerini geçmez, ancak seçici olarak levodopanın dopamine çevrilmesini önler ve hem yan etkilerini azaltır hem de dopaminin kan-beyin bariyerinden geçiş miktarını artırır.^{95,}

96

En sık reçete edilen kombinasyon ilaçları karbidopa / levodopa ve benserazid / levodopa'dır.⁹⁷

2.1.7.2. Dopamin Agonistleri

Dopamin agonistleri genel olarak ergolin ve ergolin kökenli olmayan olmak üzere iki gruba ayrılır. Ergolin agonistleri ergottan türetilen ilk nesil dopamin agonistidir ve bunlar ile peritoneal, pulmoner ve kardiyak fibrozun spesifik riskleri ile ilişki vardır.^{98,99} D2 ailesi dışındaki reseptörlerle ki bunlar -D1 ailesi, 5-HT ve adrenerjik reseptörleri içerir- iyi olmayan etkileşimleri nedeniyle klinik uygulamada daha fazla yan etki üretme eğilimindedirler.¹⁰⁰ Ergolin sınıfındaki yaygın ilaçlar bromokriptin, kabergolin, pergolid ve lisuriddir. Bu gruptan bromokriptin, artık nadiren reçete edilen ucuz bir ilaçtır, ancak hem erken hem de geç PH'de L-Dopa ile kombinasyon halinde kullanılabilir. Kabergolin ve pergolid, erken dönemde monoterapi olarak kullanılabilmesine rağmen sıklıkla PH'nin ilerleyen fazı için ayrılmıştır. Bununla birlikte, ergot kaynaklı dopamin agonistleri, yerleşik valvüler ve akciğer fibrozu riskleri nedeniyle bu günlerde genellikle nadiren kullanılmaktadır.¹⁰¹ Son zamanlarda çıkan Avrupa İlaç Ajansı (EMA) rehberlerinde, bromokriptin ve dihidroergokriptinin önceden mevcut kapakçık sorunları olan hastalara reçete edilmemesini, diğer tüm koşullar altında ise bromokriptin dozunun günde 30 mg'ı

geçmemesini önermektedir. Aynı şekilde maksimum pergolid ve kabergolin dozu da günde 3 mg'a düşürülmelidir.¹⁰² Yakın tarihli bir sistematik derlemede, kabergolin ve pergolid kullanımının kalp kapak yetersizliği insidansında iki kattan yedi kata kadar artışla ilişkili olduğu bulunmuştur.¹⁰³

Daha yeni ajanlar olan ergolin olmayan agonistler ise kullanımı ve etkisi daha iyi ve yan etkisi daha az olan ilaçlardır. Sadece yüksek afinite ile D2 ve D3 reseptörlerine bağlanırken diğer reseptörlerle de ılımlı bir farmakodinamik etkileşimlerini korurlar.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Ayrıca, yaşlılarda bir dopamin agonisti endike ise, ergot olmayan bir ilaç tercih edilmelidir.¹⁰⁷ Bu gruptaki sık olarak kullanılan ilaçlar pramipeksol ve ropiniroldür; diğerleri ise rotigotin, piribedil ve apomorfindir.

Motor semptomlar üzerinde aktif olmalarına rağmen dopamin agonistleri, L-Dopa'dan daha az etkilidir ve özellikle en yenileri olmak üzere nispeten daha pahalıdır. Yan etkiler için uyku bozuklukları ve kafa karışıklığı, halüsinasyon gibi bilişsel problemler özellikle yaşlılarda ve önceden var olan bilişsel eksiklikleri olanlarda daha sık görülür. Semptomları sosyal veya iş aktivitelerini bozacak kadar şiddetli olan hastalarda, dopamin agonistleri ile kombine L-Dopa ile semptomatik tedavi gerekli olabilir. Dopamin agonistleri, sadece klinik yarar açısından L-Dopa ihtiyacını azaltmakla kalmaz, aynı zamanda PH hastalarında bağımsız olarak nöroprotektif etkiler uygular.^{108, 109}

2.1.7.3. Monoamin Oksidaz B (MAO-B) İnhibitörleri

Seçici geri döndürülemez MAO-B inhibitörleri endojen dopamin ve diğer katekolaminlerin bozunmasını ve ayrıca L-Dopa yoluyla eksojen olarak arttırılmış dopamini inhibe eder. MAO-B, dopaminin parçalanmasında rol oynayan ana enzimlerden biridir ve bu enzimin aktivitesini azaltmak, striatum içinde endojen dopamin aracılığıyla artan dopaminerjik aktivite ile sonuçlanır.¹¹⁰ Kullanımları parkinson hastalarında motor

semptomları hafifletir. Dopamin agonistlerinde olduğu gibi, levodopa kaynaklı motor komplikasyon riskini azaltmak için ve levodopa tedavisine olan ihtiyacı geciktirmek için ilk tedavi seçeneği olarak kullanılabilirler.¹¹¹ Hastalığın erken safhalarında semptomların kontrolü için bazen yeterli olsalar da, çoğu hasta eninde sonunda levodopa bazlı tedaviye ihtiyaç duyar. MAO-B inhibitörleri, levodopa dozunda bir azalmaya imkan vermek için levodopa bazlı preparatlarla kombinasyon halinde de kullanılabilir.

Yaygın olarak kullanılan MAO-B inhibitörleri arasında selejilin ve rasajilin bulunur. Son zamanlarda ise, MAO-B'nin inhibisyonu olduğu düşünülen safinamid ilacının da PH'de kullanımı onaylanmıştır.¹¹²

Selejilin, dopaminin parçalanmasını önleyen ve PH tedavisi için FDA tarafından onaylanan ilk seçici MAO-B inhibitörüdür. Orta derecede ilerlemiş PH'de monoterapi ve yardımcı tedavi olarak kullanılır. L-Dopa ile birlikte verilirse, selejilin motor yanıt dalgalanmalarını azaltabilir ve L-Dopa için doz gereksinimini azaltabilir.¹¹³ Ayrıca, parkinsonun motor semptomlarını hafifletir ve L-Dopa tedavisi ihtiyacını birkaç ay geciktirir.¹¹⁴ Bununla birlikte, L-Dopa'ya dirençli motor veya motor olmayan özellikler üzerinde etkisi yoktur.

Rasajilin, PH tedavisi için 2006 yılında FDA tarafından onaylanmış seçici bir geri dönüşümsüz MAO-B inhibitörüdür. Günde bir kez dozlanır ve tek başına veya diğer PH ilaçlarıyla birlikte hastalığın erken aşamalarından geç evrelerine kadar kullanılabilir. Rasajilin, PH tedavisi için kullanılan dozlarda (0.5-1 mg / gün) MAO-B'ye karşı MAO-A için selejilinden daha fazla seçicidir.¹¹⁵ Rasajilinin terapötik etkinliği, bir dizi faz III-IV randomize çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli çalışmalarda gösterilmiştir.¹¹⁶⁻¹¹⁹ Yardımcı tedavi olarak rasajilin, plaseboya kıyasla motor semptomlar üzerinde anlamlı ve faydalı bir etkiye sahiptir ve günlük "kapanma" süresini önemli ölçüde azaltır.^{117, 119}

Safinamid, motor dalgalanmaları olan orta ve geç evre PH hastalarında levodopaya bir eklenti olarak veya diğer PH ilaçlarıyla kombinasyon halinde Avrupa Komisyonu tarafından yakın zamanda onaylanan başka bir MAO-B inhibitörüdür. Rasajilin ve selejiline benzer şekilde, geri dönüşü olmayan bir inhibitördür; fakat onlara göre farklı bir kimyasal yapıya ve farmakolojik özelliklere sahiptir.¹²⁰ Safinamidin dopaminerjik ve dopaminerjik olmayan birleşik etki mekanizması vardır, ancak dopaminerjik olmayan özelliklerin ilacın genel etkisine ne kadar katkıda bulunduğu açık değildir. Safinamidin dopaminerjik etkisi, MAO-B'nin güçlü, oldukça seçici ve geri dönüşümlü inhibisyonu yoluyla beyindeki dopamin seviyelerini artırır.¹²¹ Dopaminerjik olmayan etki mekanizması ise duruma ve kullanıma bağlı olarak voltaja duyarlı sodyum kanallarının bloke edilmesini ve N-tipi kalsiyum kanallarının modülasyonunu içererek glutamat salınımını inhibe eder.^{122, 123}

MAO-B inhibitörleri genellikle iyi tolere edilmesiyle birlikte gastrointestinal yan etkiler en yaygın problemidir. Diğer yan etkiler arasında eklem ağrısı, depresyon, yorgunluk, ağız kuruluğu, uykusuzluk, baş dönmesi, kafa karışıklığı, kâbuslar, halüsinasyonlar, grip benzeri semptomlar, hazımsızlık ve baş ağrısı sayılabilir.¹¹¹

2.1.7.4. Katekol-O-Metil Transferaz (KOMT) İnhibitörleri

Dopamin degradasyonunda rol oynayan diğer bir enzim KOMT'dur. Bu nedenle KOMT inhibitörleri, dopaminin yıkımını azaltarak endojen dopamin seviyelerini korunmasında terapötik bir yaklaşım sağlar.¹¹¹

Bunlar ağırlıklı olarak levodopaya yardımcı tedavi olarak kullanılır çünkü kendi başlarına PH semptomları üzerinde sadece sınırlı bir etki sunarlar. Bu ilaçlar tek başına L-Dopa tedavisi alan hastalarda doz sonu “kötüleşmesi” belirli bir sorun olduğunda sıklıkla reçete edilirler. KOMT inhibitörleri, uzun süreli tedavi sırasında biriken bir L-

Dopa metaboliti olan 3-O-metildopa düzeylerini düşürür ve kan beyin bariyerinden geçiş için L-Dopa ile rekabet edebilir Ayrıca L-Dopa'nın plazma yarı ömrünü artırabilir, bu da nispeten daha büyük miktarda L-Dopa'nın kan-beyin bariyerini geçmesine izin verirler. Bu nedenle, inhibitörler beyinde daha sabit bir L-Dopa seviyesine yol açacak ve sonuç olarak "açık" zamanı artıracak ve "kapanma" süresini azaltacaktır.¹²⁴

KOMT inhibitörlerinin örnekleri arasında entakapon, tolkapon ve opikapon bulunur. Entakapon genellikle karbidopa ve levodopa ile birlikte bir kombinasyon preparatında kullanılır.^{125, 126}

En sık kullanılan iki KOMT inhibitöründen biri olan entakapon için tipik dozaj, her levodopa dozuyla günde dört ila sekiz kez 200 mg iken ve tolkaponda ise günde üç kez 100 mg'dır. Tolkapon, nadir fakat potansiyel olarak ciddi bir hepatotoksisite riski ile ilişkilidir ve bu yüzden genellikle entakapon tercih edilir.¹²⁷ Bu sebeple, tolkapon ile tedavi, karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesini gerektirir. Ayrıca bu ilaçlar diskineziye neden olabilir. Diğer yaygın olmayan yan etkiler arasında uyku hali, mide bulantısı, iştahsızlık, ishal, baş dönmesi, turuncu idrarda renk değişikliği, halüsinasyonlar, karın ağrısı, baş ağrısı, kafa karışıklığı, ağız kuruluğu ve göğüs ağrısı bulunur.^{124, 128}

2.1.7.5. Antikolinergik İlaçlar

PH tedavisinde kullanılıp dopaminerjik olmayan mekanizmalarla etki eden az sayıda ilaç grubundan bir tanesi antikolinergiklerdir. Bunlar, kolinerjik reseptörlerde antagonist olarak hareket ederek nörotransmitter asetilkolinin aktivitesini azaltır. Rollerini sınırlı olmasına ve şimdilerde nadiren reçete edilmelerine rağmen, PH'de sertliği ve titremeyi iyileştirmede bir miktar fayda sağlayabilir.¹²⁹ Dopaminerjik nöronların kaybı beyindeki dopamin ve asetilkolin arasındaki normal dengenin bozulmasına neden olur.

Antikolinerjik ilaçlar da bu iki nörotransmitter arasındaki normal dengenin yeniden sağlanmasına ve korunmasına yol açar.¹¹¹

Bu ilaçların başlıca görevi, hastalığın erken evrelerinde genç hastalarda hafif hareket semptomlarını özellikle de titreme ve kas sertliğini gidermektir.¹³⁰ Antikolinerjik ilaçlar, erken evrelerde monoterapi olarak kullanılacakları tremor ağırlıklı PH'de daha çok rol oynarlar. Bununla birlikte, antikolinerjikler kullanıldığında, bunlar genellikle L-Dopa ve bahsedilen diğer ilaçlarla kombinasyon halinde yapılırlar. Yaşlı hastalarda veya bilişsel sorunları olanlarda, yapmış olduğu artmış kafa karışıklığı riskinden dolayı bu ilaç sınıfından genellikle kaçınılmaktadır.¹³¹

Antikolinerjik örnekleri arasında benztropin, orfenadrin, prosiklidin ve triheksifenidil bulunur.¹³⁰ Yaygın yan etkiler arasında bulanık görme, ağız kuruluğu, kabızlık, uyuşukluk, idrara çıkma zorluğu, üriner retansiyon, konfüzyon, bilişsel bozukluk, halüsinasyonlar, baş dönmesi, yutma güçlüğü, diskinetik hareketler ve hafıza sorunları vardır. Ağız kuruluğu antikolinerjiklerin yan etkisi olarak listelenmiş olsa da, salya akmasının belirli bir sorun olduğu hastalarda antikolinerjik ilaçların neden olduğu tükürük salgısının azalması arzu edilen bir etkidir ve aslında bu semptomun tedavisinde kullanılabilir.^{111, 132, 133}

2.1.7.6. Amantadin

Başlangıçta, amantadin gripi tedavi etmek için bir antiviral ilaç olarak geliştirilmiş, ancak daha sonra PH tedavisi için kullanılmıştır. Sertlik, istirahat titremesi ve bazen de bitkinliğin tedavisi için kullanılabilir ve semptomlarda kısa süreli bir iyileşme sağlayabilmektedir. Ayrıca daha düşük bir L-dopa dozunun kullanılmasına izin vererek diskinezi riskini azaltabilmektedir. Bununla birlikte, en yararlı özelliği muhtemelen L-Dopa kaynaklı diskinezilerin şiddetini sınırlamak için kullanılabilmesidir.¹³⁴

Kimyasal olarak, 1-adamantilamin veya 1-aminoadamantan olarak adamantinin türevidir. Amantadinin nasıl bir antiparkinson etkisine sahip olabileceği bilinmemektedir, ancak NMDA reseptöründe zayıf bir glutamat antagonisti gibi hareket etmektedir.¹³⁴ NMDA reseptör antagonistleri potansiyel olarak nöroprotektif etkiler sağlayabilir ve bazı raporlar amantadinin PH'nin ilerlemesini yavaşlatabileceğini öne sürer.¹³⁵

Genel olarak iyi tolere edilse de, amantadin kullanımıyla ilişkili olası yan etkiler arasında halüsinasyonlar, konfüzyon ve bozulmuş konsantrasyon, livingo retikülaris, bacak şişmesi, bulanık görme, bulantı ve kusma, iştah kaybı, uykusuzluk ve kabuslar, terleme, ajitasyon ve baş ağrısı yer alır.¹³⁶

2.1.7.7. Cerrahi İşlemler

Son zamanlarda, ağır parkinson hastalarının tedavisinde, mevcut tıbbi tedaviler ile birlikte pallidotomi ve daha spesifik olarak globus pallidus pars interna (GPi) veya subtalamik nükleusun (STN) derin beyin stimülasyonu gibi cerrahi prosedürlere olan ilgi yeniden canlanmıştır.¹³⁷

Kronik derin beyin stimülasyonu, yıkıcı lezyonlara alternatif bir yoldur ve muhtemelen depolarizasyon bloğu ile hedef bölgede fonksiyonel bir lezyon oluşturuyor gibi görünmektedir. Avantajları, stimülasyon parametrelerinin zaman içinde optimum bir yanıt verecek şekilde titre edilebilmesi ve ters etkiler ortaya çıktığında bunun tersine çevrilebilir olmasıdır. Ancak titreme kontrol edilebilmesine rağmen akinezi hafifletilmez. Yanıt dalgalanmaları azalırken, mekanik kusurlar ve enfeksiyon dahil olmak üzere hastaların % 2-5'inde potansiyel olarak cerrahiye bağlı önemli yan etkiler ortaya çıkabilir. Ayrıca, derin beyin stimülasyonu hastalığın ilerlemesini yavaşlatamaz ve bu nedenle yürüyüş ve dengenin kötüleşmesini, bilişsel bozuklukları, hipofoni veya disfajiyi engellemez.¹³⁸ Ayrıca, pahalıdır ve tanı, görüntüleme, stereotaktik cerrahi, nörofizyoloji,

mikroelektrot kaydı ve stimülatör sisteminin postoperatif yönetimi konularında uzmanlık gerektirir ve bunların tümü yaygın uygulanabilirliğini büyük ölçüde sınırlar.

Fetal dopaminerjik hücrelerin transplantasyonu, PH'nin hayvan modellerinde fonksiyonel ve biyokimyasal iyileşme sağlayabilir.¹³⁹ Fakat bu transplantasyonun başlıca kısıtlamaları, kürtaj olmuş insan fetüslerinden alınan doku ile ilgili etik, pratik ve güvenlik sorunları ve terapötik etkiler elde etmek için gereken büyük miktardaki dokudur.

Açık uçlu çalışmalarla fetal nigral transplantasyonun umut verici olduğu kanıtlanmıştır, ancak iki ardışık plasebo kontrollü çift kör çalışma birincil son noktalarına ulaşmada başarısız olmuş ve ilaç dışı diskinezi gibi spesifik transplantla ilişkili yan etkiler göstermiştir.¹⁴⁰ Kök hücreleri ve gen terapilerini kullanan diğer yaklaşımlar da ümit vericidir, ancak hastalarda etkili olup olmadığı veya iyi tolere edilip edilmediği tespit edilmemiştir. Şu anda, bu cerrahi prosedürlerin L-Dopaya dirençli semptomları veya yaşam beklentisini iyileştirebileceğine veya hastalığın ilerlemesini geciktirebileceğine dair hiçbir kanıtla desteklenmemiştir.

Özetle, motor semptomları ve motor komplikasyonları yönetmek için hali hazırda mevcut tedaviler, dopamin replasman stratejisine dayanmaktadır ve striatal dopamin denervasyonunun motor semptomların patogenezinde anahtar bir rol oynadığı kavramıyla ilişkili olarak dopamin reseptörlerini uyararak hareket etmektedir.

2.1.7.8. Diğer Tedavi Yöntemleri

Bu yöntemler arasında non-motor semptomlar için kullanılan ilaçlar ve nöroprotektif olarak hastalığın erken evresinde kullanılarak etki göstermesi amaçlanan ilaçlar bulunmaktadır.

2.1.7.8.1. Non-Motor Semptomlar İçin Kullanılan İlaçlar

Günümüzde, motor belirtilere kıyasla yaşam kalitesi üzerindeki daha büyük olumsuz etkilerden dolayı motor dışı semptomların önemi de kabul edilmiştir. Hastalar, bilişsel bozukluk, nöropsikiyatrik bozukluklar, uyku bozuklukları, otonom disfonksiyonlar (gastrointestinal, kardiyovasküler, üriner, termoregülasyon) ve ağrı sendromu dahil olmak üzere çok çeşitli motor dışı semptomlar yaşarlar.¹⁴¹

2.1.7.8.1.1. Bilişsel Bozukluk

Kognitif bozukluk, hafif bilişsel bozukluktan PH ile ilişkili demansa kadar gelişebilir. Hastalıktan 10 yıl sonra yaklaşık % 50, 20 yıl sonra ise % 80 oranında oluşan PH ilerlemesi ile birlikte demans gelişme olasılığı artmaktadır.^{142, 143}

Rivastigmin, butirikolinesteraz ve asetilkolinesteraz ikili inhibitörü oral kapsüller ve transdermal bantlar olmak üzere iki formülasyonda mevcuttur. Bunlardan transdermal bantlar gastrointestinal yan etkinin tolere edilebilirliğini artırabilir ve oral kapsüllere göre daha pratik avantajlara sahiptir.^{144, 145} Donepezil, seçici bir asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Yakın tarihli bir faz 3 çalışması, 5 veya 10 mg / gün dozunda uzun süreli donepezil uygulamasının riski artırmadan bilişsel işlevi iyileştirebileceğini göstermiştir.^{146, 147} Memantin, klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak yapılan yakın tarihli bir toplu ve ardışık deneme analizleri, hem memantin hem de rivastigmin ve donepezil de dahil olmak üzere kolinesteraz inhibitörlerinin, izlenim değişikliği üzerinde hafif bir etkinlik sağladığını, fakat memantin değil, yalnızca kolinesteraz inhibitörlerinin bilişsel işlevi artırabildiğini göstermektedir.¹⁴⁸

2.1.7.8.1.2. Uyku Bozukları

PH hastaları, uykusuzluk, gündüz aşırı uykululuk, huzursuz bacak sendromu ve REM-uyku davranış bozukluğu gibi çok çeşitli uyku bozuklukları yaşarlar.¹⁴⁹ Bununla

birlikte, PH ve uyku arasındaki etkiler karşılıklı olup, REM-uyku davranış bozukluğu hastalarında hafif bilişsel bozukluk ve PH'nin gelişme riskinin yüksek olduğunu gösterir.¹⁵⁰

Klinik uygulamaya dayalı olarak, klonazepam, REM-uyku davranış bozukluğu için birinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Bununla birlikte, gündüz uyku hali klonazepam ile önemli ölçüde artırılabilir.¹⁵¹ Birkaç randomize kontrollü deneme çalışması piribedil, rotigotin gibi ergot dışı dopamin agonistlerinin ve L-Dopa / Karbidopa preparatının gündüz uykululuğunu azaltabildiğini ve aynı zamanda uykuyu iyileştirebildiğini göstermiştir.¹⁵²⁻¹⁵⁴ Depresyona karşı bir ilaç olan doksepinin, uykuda bir iyileşme sağladığı küçük ölçekli bir randomize çalışma ile doğrulanmıştır.¹⁵⁵ Ayrıca rivastigmin, REM-uyku davranış bozukluğu vakalarının sıklığını önemli ölçüde azaltabilir.¹⁵⁶ Bazı araştırmacılar tarafından, homotaurin veya esrarın uyku bozuklukları için alternatif tedaviler olabileceği öne sürülmektedir, ancak bu fikrin hala doğrulanması için daha fazla çalışma gerekmektedir.^{157, 158}

2.1.7.8.1.3. Depresyon

Son zamanlarda yapılan iki toplu analizde, antidepresanların PH'de orta derecede ancak anlamlı olmayan etkiye sahip olduğu gösterilmektedir. Ancak bu durum yinede seçici serotonin geri alım inhibitörlerini (SSRI), pramipeksol, pergolid ve seçici norepinefrin geri alım inhibitörlerini (SNRI) desteklemek için yeterli kanıt sayılmamaktadır. Trisiklik antidepresanlar (TCA) depresyon tedavisi için en etkili ilaç olarak karşımıza çıkar ve bunu pramipeksol, SNRI'lar ve SSRI'lar izler.^{159, 160}

2.1.7.8.2. Nöroprotektif Olarak Kullanılan İlaçlar

Nörolojik korunma, PH'de hastalığı değiştiren tedavilerden biridir. Mitokondriyal fonksiyonun iyileştirilmesi, α -sinüklein düzensizliğinin önlenmesi ve nörotrofik

faktörlerin üretimini uyarılması amacıyla hastalık sürecini veya altta yatan patogenezi bloke ederek hastalara fayda sağlayacağı düşünülmektedir.¹⁶¹ PH'nin farklı aşamalarına farklı yaklaşımların uygulanması gerekir. Günümüzde birçok nöroprotektif ajan PH tedavisinde kullanılmakta veya denenmektedir. Bunların arasında, yeşil çay polifenolü, glutatyon, nikotin, demir şelatörleri, melatonin ve polidatin dahil olmak üzere antioksidanlar büyük bir orana sahiptir ve giderek daha fazla ilgi görmektedir.¹⁶²

Daha da önemlisi, nöroprotektif ilaçların çoğu hayvan modellerinde sağlam gelişme gösterirken, çok azının klinik çalışmalarda etkili olduğu ortaya çıkmıştır.¹⁶³ Koenzim Q10 ve kreatin gibi yaygın olarak kullanılan reçetesiz ilaçların birçoğunun son çalışmalara göre kanıtlanmış klinik faydası yoktur.^{164, 165} Bunların dışında daha önce bahsettiğimiz dopamin agonstleri ve MAO-B inhibitörleri de nöroprotektif olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlarla ilgili genel sınıflandırma Tablo 2.3' de verilmiştir.^{166, 167}

Tablo 2.3. PH tedavisi için geliştirilmiş nöroprotektif ilaçların stratejileri

Etiyopatogenez	Nöroprotektif ajanlar
Oksidatif stress	Antioksidanlar: Vit E, Yeşil Çay, CoQ10, N-asetilsistein, askorbik asid, glutatyon
Demir artışı	Deferipron, Deferoksamin
Dopamin azalması	Dopamin agonistleri: pramipeksol, ropinirol, kinpirol, pergolid kabergolin, apomorfin, bromokriptin
NO sentezi	NO sentaz inhibitörleri: 7-NI
Mitokondriyal disfonksiyon	Kreatin
↓ Nörotrofik faktörler	Nörotrofik faktörler: GPI 1485, GM-1gangliosid, Glial hücre kökenli nörotrofik faktör (GDNF)
Apoptoz	Bcl-2 aşırı ekspresyonu, kaspaz 3 inhibitörleri
Glutamaterjik eksitotoksosite	Glutamat antagonistleri: remasemid, amantadin Glutamat salım inhibitörleri: riluzol
↑ Enflamatuar süreçleri	Antiinflamatuvar ilaçlar: COX-2 inhibitörleri, aspirin, minosiklin
↑ MAO-B aktivitesi	MAO-B inhibitörleri: selejilin, rasajilin
Diğer	Nikotin, östrojen, eritropoietin, eksenatid, isradipin7

2.2. Glutamat

Glutamat, memeli merkezi sinir sisteminin (MSS) en önemli uyarıcı nörotransmitterlerinden biridir ve hafıza, öğrenme, sinaptik plastisite ve nöronal gelişimde önemli bir rol oynar.^{168, 169} İki ana tip glutamat reseptörü vardır: iyonotropik ve metabotropik. NMDA, α -Amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) ve kainat reseptörlerini içeren iyonotropik glutamat reseptörleri, hızlı uyarıcı nörotransmisyonu destekleyen ligand kapılı iyon kanallarıdır. Bu reseptörler santral sinir sistemi boyunca eksitator uyarıların çoğuna aracılık ederler ve çok sayıda beyin fonksiyonu için önemlidirler.¹⁷⁰ Metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR), G proteinleri ile eşleşmeli olup 8 farklı alt tipi tanımlanmıştır. Bu alt tipler, dizilim benzerliklerine, sinyal iletim mekanizmalarına ve farmakolojik profillerine göre üç gruba ayrılır. Grup I reseptörleri, fosfolipaz C aracılı polifosfoinositid hidrolizine bağlanan mGluR1 ve mGluR5'i içerirken, grup II, rekombinant sistemlerde adenilat siklaza negatif olarak bağlanan mGluR2 ve mGluR3'ü içerir. Grup III mGluR4, -6, -7 ve -8'den oluşur ve bunlar da adenilat siklaza negatif olarak bağlanmış veya iyon kanalları ile bağlantılıdır. İyonotropik glutamat reseptörlerinin aksine, metabotropik glutamat reseptörleri pre ve post-sinaptik mekanizmalar ile eksitator ve inhibitör sinaptik iletimi değiştirerek nöron membran potansiyelini değiştirirler.¹⁷¹

Glutamat, depolarizasyonda Ca^{+2} 'ye bağlı bir şekilde sinaptik yarığa salındığı sinir terminalleri içindeki sinaptik veziküllerde depolanır. Glutamatın etkisi, nöronlarda ve glial hücrelerde bulunan Na^{+} 'ya bağlı yüksek afiniteli bir alım sistemi aracılığıyla sinaptik yarıktan uzaklaştırılarak sonlandırılır.¹⁷²

Genel olarak merkezi sinir sistem işlevselliğindeki kritik rolüne rağmen, glutamat bir nörotoksin olarak da hareket edebilir.¹⁷³ Anormal derecede yüksek

konsantrasyonlarda, glutamat, eksitotoksisite olarak adlandırılan bir süreçte NMDA veya AMPA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu yoluyla nöronlara ciddi şekilde zarar verebilir ve hatta nöronal ölüme yol açabilir. Bu olgu ilk olarak, "eksitotoksisite" terimini icat eden Olney tarafından çeşitli glutamat analoglarının nörotoksik ve uyarıcı özelliklerinin ilişkilendirilmesinden sonra tanımlanmıştır.¹⁷⁴ Artan kanıtlar, eksitotoksisitenin amiyotrofik lateral skleroz (ALS), AH, PH, manganizm, iskemi, şizofreni, epilepsi ve otizm dahil olmak üzere nörolojik bozukluklarla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.¹⁷⁵⁻
¹⁷⁸ Bu durum uygun nöronal sinyalizasyon için glutamat konsantrasyonunun kapsamlı bir şekilde düzenlenmesinin gerekli olduğunu düşündürür. Bu düzenleme, esas olarak yüksek afiniteli glutamat taşıyıcıları tarafından, ancak daha az ölçüde de olsa pasif difüzyonla gerçekleştirilir.¹⁷⁹

Nörotransmitter alımı, astrositler ve nöronlar tarafından gerçekleştirilen normal sinaptik iletim için çok önemlidir. Bu amaçla, her iki hücre tipi, sinir ileticinin sinaptik konsantrasyonunun geri dönüşümü ve düzenlenmesinden sorumlu olan, sinaptik iletişimin postsinaptik yanıtların süresi gibi çeşitli yönlerini doğrudan etkileyen, her biri belirli nörotransmitterlere karşılık gelen farklı taşıyıcıları ifade eder. Buna göre, glutamat taşıyıcıları, glutamata hücre dışı boşluktan hücreye, metabolize edilmesi veya geri dönüştürülmesi için hücre ihtiyaçlarına uygun olacak şekilde iletmekle sorumludur. Bu sayede glutamat konsantrasyonu, impuls iletiminden sonra astrositik glutamat taşıyıcıları tarafından sinapstan glutamatın uzaklaştırılmasıyla optimum şekilde korunur.^{180, 181}

Glutamat taşıyıcıları, glutamata tam olarak bağlanmasa da, bu nörotransmitter için glutamat reseptörleriyle rekabet ederler, bu da reseptör aktivasyonunun taşıyıcı aktivitesi ile ayarlanabileceğini gösterir. Postsinaptik glutamat reseptörlerinin aktivasyonu sinaptik iletimi etkilediğinden, glutamat taşıyıcıları, glutamat seviyelerinin düzenlenmesi yoluyla sinaptik iletimi etkileyebilir.^{182, 183}

Tavşan ve sıçan taşıma proteinleri, insan benzerlerinden önce çoğaltılmış ve GLAST¹⁸⁴ GLT-1¹⁸⁵ ve EAAC1¹⁸⁶ olarak adlandırılmıştır. İnsan taşıyıcıları olan EAAT1, -2 ve -3 'ler^{187, 188} ise daha sonra sırayla çoğaltılmış ve adlandırılmıştır. Bunu insan EAAT'leri olan -4 ve -5 izlemiştir^{189, 190} ve bu ikisinin kemirgen formları benzer şekilde adlandırılmıştır.

İnsanlarda EAAT'lar olarak da anılan astrositik glutamat taşıyıcıları, glutamat sinyallemesinin hızlı sonlandırılmasında ve hücre dışı glutamat seviyelerinin korunmasında birincil rol oynar.¹⁹¹ Eksitotoksisite mekanizmaları iyi anlaşılmamış olsa da, EAAT'lerin düzensizliği, glutamat eksitotoksisitesini ve ortaya çıkan nöropatolojiyi büyük oranda etkileyebilir. Özellikle, merkezi sinir sistemindeki birincil glutamat taşıyıcıları olan EAAT1 ve EAAT2, glutamat eksitotoksisitesini önemli ölçüde etkileyebilir.¹⁵ GLAST ve GLT-1, kemirgenlerde sırasıyla EAAT1 ve EAAT2'nin homologlarıdır ve bu nedenle birbirlerinin yerine kullanılabilir.¹⁹²

GLAST / GLT-1'in ekspresyonu ve işlevi, yüksek seviyelerde hücre dışı glutamat ve eksitotoksisiteye yol açan genetik, epigenetik, transkripsiyonel veya translasyonel seviyelerde düzensiz olabilir. Bu nedenle, transkripsiyonel düzenlemenin yanı sıra GLAST ve GLT-1'in epigenetik ve posttranslasyonel modifikasyonlarının anlaşılması, glutamat taşıyıcılarının bozulmasıyla ilgili hastalıkları tedavi etmek için terapötik hedeflerin gelişimini büyük ölçüde ilerletebilir.¹⁷

Sonuç olarak, GLAST / GLT-1'in düzenleyici mekanizmalarının anlaşılması, nörolojik bozuklukların tedavisi için terapötiklerin geliştirilmesinde bir ilgi alanı olmuştur. β -laktam antibiyotikler, östrojen / seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM'ler), büyüme faktörleri, histon deasetilaz inhibitörleri (HDACi) ve translasyonel aktivatörler dahil olmak üzere farmakolojik ajanlar, hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak

GLAST / GLT-1 ve glutamat alımının ekspresyonunu ve işlevini arttırmada önemli etkinlik göstermiştir.¹⁷

2.3. Glutamat ve Parkinson Hastalığı İlişkisi

PH uzun zamandır dopamin üreten nöronların kaybının neden olduğu bir durum olarak bilinmesine rağmen, bazal gangliya bölgesinde buna eşlik eden anormal glutamat salınımı da vardır. Bu durum genellikle dopamin seviyelerinin azalmasının ikincil sonucu olarak kabul edilmiştir. Substantia nigrada nöronal bir kaybın varlığı ve sonuç olarak striatumdaki dopamin tükenmesinin, globus pallidus internus ve substantia nigra pars reticulata'dan aşırı inhibe edici çıktıya neden olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni, subtalamik çekirdek disinhibisyonunun, glutamat salınımı ile globus pallidus internus ve substantia nigra pars reticulata'nın uyarılmasının bir sonucu olarak ortaya çıkmasıdır. Ek olarak, kanıtlar glutamat aracılı eksitotoksitenin dopaminerjik nöronal kaybın birincil nedeni olabileceğini akla getirmekte ve bu nedenle anormal glutamat düzeninin PH'de nörodejenerasyona katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.¹⁹³

Beyinde, glutamaterjik iletim, motor aktiviteyi modüle eden sistemlerin (özellikle bazal gangliyonlarda) normal fizyolojisinde önemli bir rol oynar. PH gibi patolojik durumlarda, glutamaterjik iletim önemli ölçüde etkilenir ve bu nedenle bu bozuklukta yer alan değişikliklere katkıda bulunur. PH'de meydana gelen doğrudan ve dolaylı nigrostriatal yollardaki nörotransmitter değişikliklerinin glutamatın aşırı hareketliliğini içerdiği bilinmektedir. Bu aşırı hareketli glutamat modelinin ikili bir rol oynadığı belirtilmiştir: bir yandan, nörodejeneratif sürece katkıda bulunan eksitotoksik olayları teşvik eder; diğer yandan, L-Dopanın kronik kullanımı ile ilişkilendirilen diskinezilerin ve motor dalgalanmaların patofizyolojisine katkıda bulunur. İyonotropik glutamat

reseptörlerinin (NMDA, kainat ve AMPA) aktivasyonu, Ca^{+2} iyonlarının akışını başlatır ve bu da çeşitli yaklaşan yıkıcı kaskadları tetikler.^{70, 194}

Glutamat reseptörleri neredeyse tüm nöral hücre tiplerinde dağılmıştır. Alt birim bileşimi ve ekspresyon varyantları, farklı hücre tipleri ve beyin bölgeleri arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Ayrıca, alt birimlerin ve varyantların ekspresyon seviyeleri PH'nin gelişmesiyle değişir. NMDA reseptör antagonistleri, prelinik PH modellerinde motor semptomları tersine çevirme, LID'leri azaltma ve progresif nörodejenerasyonu yavaşlatma üzerinde faydalı etkiler gösterir. AMPA reseptörlerini hedeflemenin sonuçları karmaşık olmakla birlikte, antagonistleri LID'nin tedavisinde etkilidir ve agonistleri, nöroproteksiyon için potansiyel sergiler. MGluR'lerin farmakolojik düzenlenmesi, nörotransmisyonu ince ayar yapma kabiliyetleri nedeniyle PH tedavisi için daha da fazla potansiyel göstermektedir. MGluR5'in inhibisyonu ve grup II mGluR'lerin yanı sıra mGluR4'ün aktivasyonu, PH'nin farklı hayvan modellerinde farmakolojik etkinlik sergilemiştir. Bu terapi stratejileri antagonistleri ve agonistleri kullanarak motor bozukluğunu tersine çevirebilir ve nöroprotektif bir etki sağlayabilir. Bununla birlikte, klinik uygulamada, bu glutamat reseptörlerini hedefleyen tedaviler, PH'deki önceki tedavilerin sürekli başarısızlığı nedeniyle bazı zorluklarla karşılaşmaktadır.^{170, 195}

Bu gözlemler dikkate alındığında, glutamat reseptörlerini antagonize ederek eksitatör uyarıcıların hafifletilmesi PH'de terapötik bir strateji sağlayabilir.

2.4. Seftriakson ve Parkinson Hastalığı Arasındaki İlişki

Seftriakson, gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı geniş bir aktivite spektrumuna sahip β -laktam antibiyotikler grubu altında bulunan üçüncü nesil bir sefalosporindir. Sefalosporin antibiyotikleri, Acremonium mantarından elde edilir ve bir β -laktam halkasının ortak özelliğini paylaşan β -laktam antibiyotik ailesinin üyeleridir.

Beta-laktam antibiyotikler, bir dizi gram pozitif ve gram negatif bakteriyi tedavi etmek için kullanılır. Genellikle gram-negatif bakterilere karşı 'birinci nesil' ve 'ikinci nesil' sefalosporinlerden daha etkindir.¹⁹⁶ Seftriakson, 1984 yılında FDA tarafından pnömoni, bakteriyel menenjit ve gonore gibi enfeksiyonlar için geniş spektrumlu bir antibiyotik olarak klinik kullanım için onaylanmıştır.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹

Seftriaksonun tolere edilmesinde genellikle insanlar açısından bir sorun ortaya çıkmaz. İnsan arasında görülen en sık yan etkileri baş ağrısı, diyare, aşırı duyarlılık, bakteriyel süper enfeksiyonlar ve hematolojik etkilerdir.²⁰⁰ Seftriakson uzun süredir klinik kullanıldığından güvenilirliği kanıtlanmıştır.^{201, 202}

Seftriakson ile ilgili ilk nörolojik çalışmalar, 1040 FDA onaylı ilaçtan β -laktam yapılı antibiyotikleri tarayan ve seftriaksonun astrositlerde GLT-1 protein seviyelerini arttırmak için GLT-1 geninin transkripsiyonunu destekleyebildiğini gözlemleyen Rothstein ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Seftriakson, glutamat geri alımını artırmış, eksitotoksisteyi ise azaltmıştır.²⁰³

Son zamanlarda, seftriakson'un nöronal koruyucu etkileri, nörodejeneratif bozuklukların hayvan modellerinde gözlenmiştir. Burada seftriakson, bilişsel ve motor kusurları önlemiştir. Ayrıca seftriakson, striatum ve SNpc'de dopaminerjik dejenerasyonu inhibe etmiş, hipokampustaki hücre kaybını eski haline getirmiş ve striatum, SNpc ve hipokampustaki nöronal yoğunluğu ve aktiviteyi arttırmıştır.²⁰⁴ Yükseltilmiş GLT-1 ekspresyonu yoluyla artan glutamat geri alımı, nörogenezin yükselmesi ve nöronal elektriksel aktivitenin düzenlenmesi, seftriakson aracılı nöronal ve davranışsal korumaların temelini oluşturabilir.²⁰⁴ Örneğin, PH'nin hayvan modellerinde seftriakson, hafıza eksikliklerinde²⁰⁵ ve kontrolsüz anormal hareketlerde iyileşme sağlamış²⁰⁶, ayrıca oksidatif hasarı hafifletmiş ve azalmış endojen antioksidan enzim

seviyelerini geri kazanmıştır.^{207, 208} Ek olarak seftriakson, tirozin hidroksilaz ekspresyonunu²⁰⁹, α -sinüklein ekspresyonunu²¹⁰ ve nöroinflamasyonu²⁰⁸ modüle etmiştir. Ayrıca GLT-1 ekspresyonu ve glutamat alım seviyelerini yükseltirken²⁰⁹ dopaminerjik dejenerasyonu²¹¹ önlemiştir. Fakat glutamatın geri alım süreleriyle ilgili hiçbir veri bu teze kadar sunulamamıştır.

2.5. Östrojen ve Parkinson Hastalığı Arasındaki İlişki

Östrojenler, çoğunlukla yumurtalıklar tarafından üretilen ve başlangıçta dişi cinsiyet özelliklerinin ve üreme fonksiyonunun gelişimi ile ilişkilendirilen steroid hormonlardır. Ancak östrojenlerin beyin dahil çoğu organ sistemi üzerinde etkisi vardır. Östrojenler kan-beyin bariyerini aşabilir ve ayrıca beyin kolesterolden bazı endojen östrojenler üretebilir.^{212, 213} Östrojenler kadın vücudunda östron (E1), östradiol (17- β -östradiol; E2) ve östriol (E3) olarak bulunur, ancak dolaşımdaki ana ve en güçlü östrojen E2'dir. E2, insan vücudundaki birden çok işlevi düzenleyen bir östrojen formudur.²¹⁴ Hipotalamik-hipofiz-yumurtalık eksenindeki geri bildirim sinyalindeki iyi bilinen rolü nedeniyle klasik olarak üreme hormonu olarak kabul edilen yumurtlamayı ve kadın cinsiyet özelliklerinin gelişimini kontrol eder.²¹⁴⁻²¹⁶

Östrojenlerin etkilerine östrojen reseptörleri (ER) aracılık eder.²¹⁷ ER'ler beyin her yerinde ve hem hücre zarında hem de nükleer seviyede nöronlarda ve glial hücrelerde bulunur.²¹⁸ ER'nin iki klasik izoformu vardır: ER tip 1 (ER1; yaygın olarak ER- α olarak bilinir) ve ER tip 2 (ER2; genellikle ER- β olarak bilinir).²¹⁷ ER- α ilk olarak 1960'larda^{219, 220}, ER- β ise yaklaşık 30 yıl sonra tanımlanmıştır.²²¹ Bu reseptörler, östrojenin genomik etkilerine aracılık eden transkripsiyon faktörleri olarak ve hızlı, non-genomik etkileri tetikleyen membranla ilişkili proteinler olarak işlev görür. Östrojenin nöronal gelişim, dendritogenez, sinaptik plastisite, nöronal uyarılabilirlik ve nöroproteksiyon üzerindeki

birçok etkisi, bu hızlı, non-genomik membranla ilişkili mekanizmaları içerir. Bu etkiler yoluyla östrojen, epilepsi, migren ve AH ve PH gibi nörodejeneratif bozukluklarda katkıda bulunan bir role sahip olabilir.²²²⁻²²⁵

PH kadınlara nazaran erkeklerde daha çok gözlenen bir hastalıktır.²²⁶ Epidemiyolojik çalışmalar, kadınlar arasında PH prevalansının erkeklere göre 1.5-2 kat daha düşük olduğunu ve hastalığın başlama yaşının yine erkeklere göre ortalama 2.2 (1-4) yıl sonra olduğunu göstermiştir.^{33, 227} Kadınlarda daha düşük oranda görülmesi, östrojenin nöroprotektif etkileriyle alakalı olduğu düşünülmektedir.²²⁸

Yapılan bazı çalışmalar PH'nin patogenezi ile östrojen arasında bir bağlantı olduğunu ve östrojenin PH'yi değiştirebileceğini göstermektedir.²²⁸

Östrojen, nigrostriatal sistemdeki dopaminerjik iletimi, SNPc nöronlarında ifade edilen ER- α ve ER- β aracılığıyla modüle eder.²²⁹ Östrojen, dopamin sentezini, salınımını ve döngüsünü ve de striatumdaki dopamin taşıyıcısını ve D1ve D2 reseptörlerinin ekspresyonunu akut bir şekilde artırır. Östrojen, yalnızca artan dopamin salınımı yoluyla değil, aynı zamanda astrositler tarafından dopamin alımını inhibe ederek de motor davranışta bir artışa neden olur.²³⁰

Yine son zamanlarda ortaya konan kanıtlar ile östrojen ve SERM'lerin çeşitli deneysel modellerde iskemi, AH ve PH kaynaklı toksisite gibi nörolojik bozukluklarda nöroprotektif etkiler uyguladığını göstermektedir.^{231, 232}

Tamoksifen ve raloksifen gibi östrojen ve SERM'leri de genomik yollar aracılığıyla *in vitro* ve *in vivo* transkripsiyonel düzeyde GLT-1 ve GLAST ekspresyonunu artırmıştır.²³²⁻²³⁴ Ek olarak, östrojen ve tamoksifen, genomik olmayan yollarla GLT-1 / GLAST'ın transkripsiyonunu artırmıştır.^{234, 235} Raloksifen, astrositlerde GLAST / GLT-1'i yukarı doğru regüle etmiştir.²³³

Bu sonuçlar, östrojen ve SERM'lerin, astrositik glutamat taşıyıcı ekspresyonunun ve fonksiyonunun düzenlenmesi dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla nöroproteksiyonu teşvik ettiğini göstermektedir.¹⁷

2.6. Parkinson Hastalığı Hayvan Modelleri

PH nörobiyolojisini açığa kavuşturmak amacıyla özellikle son 20-30 yılda pek çok deneysel hayvan modeli geliştirilmiştir. Geliştirilen bu modeller hastalığın süreci, etiyolojisi, patolojisi ve moleküler mekanizmaları ile alakalı sağladığı verilerle geliştirilebilecek tedaviler konusunda yardımcı olmaktadır. Şu anda mevcut bulunan modeller insan hastalığının spesifik özelliklerini indüklemek için kullanılan yöntemlere göre; farmakolojik, toksik ve genetik modeller olmak üzere üç ana kategoride toplanmaktadır.²³⁶

2.6.1. Farmakolojik Modeller

Parkinson benzeri motor semptomların farmakolojik indüksiyonu, PH araştırmalarında antiparkinson tedavilerinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılmış en eski yöntemdir. Bu farmakolojik yöntemler için kullanılan ilaçlar ise reserpin ve haloperidoldür. Ancak bu modeller günümüzde artık kullanılmamaktadır.²³⁷

Reserpin, veziküler monoamin taşıyıcısını (VMAT2) inhibe eder ve bunun sonucunda da depolama kapasitesi kaybına ve monoaminlerin (dopamin, serotonin ve noradrenalin) tükenmesine neden olarak çalışır. Bu şekilde PH'nin biyokimyasına benzer. Bununla birlikte, reserpin, SNpc'de yaklaşık % 85 dopamin kaybı ve striatumda % 95 dopamin kaybı oluşturmasına rağmen, etkisi sadece geçicidir ve enjeksiyon sonrası yaklaşık 24 saat sürer.²³⁸ Bu sınırlama nedeniyle reserpin modeli, uzun vadeli fizyolojik

değişiklikleri veya potansiyel hastalığı değiştiren müdahaleleri incelemek için uygun değildir.

Haloperidol enjeksiyonu, geçici bir PH akinezi modeli oluşturmak için başka bir farmakolojik yöntemdir. D2 reseptörünü ve kısmen D1 reseptörünü antagonize ederek sonuçta striatal dopamin aktarımını bloke ederek çalışır. Davranışsal belirtiler tipik olarak enjeksiyondan 60 dakika sonra görülür.²³⁹ Semptomatik PH tedavilerine göre iyi tahmin geçerliliğine rağmen, haloperidol modeli, sürekli nörokimyasal tükenme dahil PH'nin tipik patolojik özelliklerinden yoksun olma dezavantajına sahiptir. Reserpin modeli gibi, haloperidol modeli de erken tarama sürecinde olası semptomatik tedavileri değerlendirmek için kullanılır, ancak potansiyel nöroprotektif-nörorestoratif tedavileri değerlendirmek veya PH farmakoterapisinin komplikasyonlarını incelemek için kullanılamaz.²³⁷

2.6.2. Genetik Modeller

Genetik modeller arasında ise α -sinüklein genini ve LRRK2, PINK1, PARK2, DJ1 ve diğerlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar ile alakalı modeller bulunur.²⁴⁰ Bu modeller, spesifik patojenik yollarla ilgili moleküler araştırmalar için yararlı bir aracı temsil eder. Bununla birlikte, PH benzeri motor defisitleri veya LID'i yeniden üretme yararları oldukça sınırlıdır, çünkü genellikle yeterli derecede nigrostriatal dopaminerjik dejenerasyonu göstermezler.²⁴¹

2.6.3. Toksik Modeller

Farmakolojik modellerin yüzeysel geçerliliğinden ötürü parkinson hayvan modellerinde daha çok toksik modeller kullanılmaktadır. Bu modeller arasında ise en yaygın ve en sık kullanılanlar ise 6-OHDA ile MPTP'dir. PH modellerini üretmek için 6-

OHDA ve MPTP'ye ek olarak dopamin sistemi üzerinde toksik etkisi olan diğer maddeler de kullanılmıştır. Bunlar iltihaplanmaya neden olan ajanları ve herbisitlerde ve pestisitlerde bulunan kimyasalları içerir. Bu maddelere örnek olarak lipopolisakkarit (LPS), proteazomal inhibitörler (PSI), rotenon, paraquat ve maneb gösterilebilir.^{236, 242}

2.6.3.1. 1-Metil-4-Fenil-1,2,3,6-Tetrahidropiridin (MPTP) Modeli

MPTP'nin, uyuşturucu bağımlılarında parkinsonizm yarattığı 1983 yılında keşfedilmiştir.²⁴³ Bu çığır açan keşiften bu yana, MPTP, PH'nin hayvan modellerini üretmek için bir araç haline gelmiştir.

MPTP, PH'yi modellemek için yaygın olarak kullanılan bir nörotoksindir ve farklı yollarla akut veya kronik olarak uygulanabilir.²⁴⁴ Lipofilik yapısı nedeniyle kan-beyin bariyerini dakikalar içinde kolayca geçer. Glial hücreler MPTP'yi alır ve burada MAO-B tarafından 1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridine (MPPH +) dönüştürülür.⁵ MPPH +, organik katyon taşıyıcısı 3 (OCT-3) aracılığıyla parankime geri salındığında, dopamin taşıyıcısı aracılığıyla seçici olarak dopaminerjik hücrelere taşınır ve sitoplazmada ve veziküler monoamin taşıyıcısı (VMAT +) veziküllerde birikir.²⁴² MPPH +, ATP üretimini azaltan, oksidatif stresi artıran ve sonunda hücre ölümüne ve nöroinflamasyona neden olan mitokondriyal kompleks I'i bloke eder.⁵ Bu etki mekanizması, PH'de dopaminerjik nörodejenerasyon, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve nöroinflamasyon çalışmalarına katkıda bulunmuştur.

MPTP, farelerde ve insan olmayan primatlarda (NHP) PH'nı modellemek için kullanılmıştır. Bununla birlikte, sıçanlar orta dozda MPTP'ye dirençlidir, yüksek dozlar ise sıçanların ölüm oranlarını artırır.²⁴⁵ Fare MPTP modelinin güvenilirliği ve erişilebilirliği, onu PH araştırmalarında popüler bir seçim haline getirir. Lezyonun boyutu, dozaj, uygulama yolu ve kullanılan fare ırkına bağlıdır.²⁴⁶ Büyük lezyonlar, ilaç

keşfi ve derin beyin stimülasyonu, hücre transplantasyonu ve gen tedavisi gibi diğer tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde klinik öncesi çalışmalar için PH'nin geç evrelerini modellemek için faydalıdır.²⁴⁷ En yaygın olarak, farelere intraperitoneal (i.p.) enjeksiyonla akut bir MPTP dozu verilir, bu da ventral tegmental alan (VTA) gibi yakın bölgelerden ziyade özellikle SNpc'de dopaminerjik nöron kaybına neden olur.²⁴⁸ Nörodejenerasyon saatler içinde gerçekleşir ve 7 gün içinde stabilize olur. 2 saatlik aralıklarla bir akut dozun (20 mg / kg'a kadar) dört enjeksiyonu, SNpc'de % 90 striatal dopamin tükenmesine ve % 70 dopaminerjik nöron kaybına neden olur, ancak α -sinüklein birikimi yoktur.²⁴⁴

Farelerde MPTP'nin neden olduğu dopaminerjik dejenerasyon, motor eksikliklerle ilişkilidir. Bununla birlikte, bu eksiklikler akut enjeksiyondan sonraki birkaç gün içinde düzelebilir ve bu da davranışsal çalışmaların süresinde sınırlamalar yaratır.²⁴⁹

Bu model, tedaviye bağlı komplikasyonları incelemek için tercih edilen prosedür olarak kabul edilemez. Gerçekten de, MPTP farelerinde LID'in indüksiyonunun, yaşlı fareler ve çok büyük dozlarda L-Dopa (200 mg / kg) gerektirdiği açıklanmıştır ve bu hayvanlar, parkinsonlu insan olmayan primatlarda veya 6-OHDA lezyonlu sıçanlarda gözlenenlere benzer diskinetik özellikler göstermezler.²⁵⁰ Dahası, MPTP ile işlem gören farelere dopaminomimetik ajanların uygulanmasının, stereotipler, artmış genel aktivite veya hiç etki olmaması dahil olmak üzere değişken davranışsal belirtileri indüklediği açıklanmıştır.²⁴⁹ Bu nedenle, 6-OHDA lezyonlarının şu anda LID çalışmaları için kemirgen modelleri elde etmekte kullanılan en yaygın prosedür olduğu kabul edilmektedir.²⁵¹⁻²⁵⁵

2.6.3.2. Diğer Toksin Bazlı Modeller: LPS, PSI, Rotenone, Paraquat, Maneb

İnflamasyon PH'deki nörodejeneratif sürece önemli bir katkıda bulunduğundan²⁵⁶, endotoksin LPS, glial aktivasyonu ve insan patolojisiyle ilgili

inflatuar olayları indüklemek için kullanılmıştır.²⁵⁷⁻²⁵⁹ İn vitro çalışmalar, LPS'nin dopaminerjik nöronların ölümüne neden olmak için yeterli olan belirgin glial aktivasyonu, sitokin salımını ve oksidatif türlerin üretimini indüklediğini göstermiştir.²⁶⁰⁻
²⁶² LPS, kemirgen substantia nigrasına enjekte edildiğinde, vücudun diğer tarafındaki motor kusurlar gibi davranışsal belirtilere neden olmaya yetecek ölçüde nöronal hücre ölümüne neden olur.²⁵⁷⁻²⁵⁹ Bununla birlikte, SN dışında elde edilen etkilerin değişkenliği ve SN'den başka beyin bölgelerinde patolojinin eksikliğinden dolayı, LPS kullanımı, sağlam bir PH modeli elde etmek için değil, enflamasyonu indüklemek için iyi bir strateji olarak kabul edilmektedir.²³⁶

Parkinson hastalarının SN'sinde proteazomal katalitik aktivite azaldığından,²⁶³ PH'nin yeni hayvan modellerini oluşturmak için PSI'ler kullanılmıştır. Bu maddelerin dopamin nöronlarını önce kültürlerde ve daha sonra *in vivo* olarak sıçanlarda öldürerek akinezi, sertlik ve postüral anormallikleri indüklediği gösterilmiştir.^{264, 265} Ancak, bu model çok fazla tekrarlanabilir olmamıştır ve bu nedenle yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Rotenon, paraquat ve maneb gibi herbisitler ve pestisitler, mitokondriyal kompleks I'in inhibisyonu yoluyla dopamin nöronları için toksik olan, kemirgen PH modellerini oluşturmak için kullanılmıştır.²³⁷ Bu maddeler, bradikinezi, ön ekstremite akinezi ve katalepsi gibi davranışsal motor kusurlar üretir. Bununla birlikte, bu toksinlerin yüksek toksisitesi (mortalite) ve spesifik olmayan etkileri nedeniyle, bu modellerin, antiparkinson ilaçlarının prelinik değerlendirmesinde kullanım için özellikle uygun olduğu düşünülmemektedir.^{266, 267}

2.6.3.3. 6-Hidroksidopamin (6-OHDA) ile Oluşturulmuş Parkinson Modeli

1968'de Ungerstedt tarafından uygulanmasından bu yana, 6-OHDA enjeksiyonları, nigrostriatal dopamin sistemine deneysel olarak zarar vermek için en yaygın kullanılan yöntem haline gelmiştir.²⁶⁸ Bu model çeşitli avantajlar sunmaktadır ve hem zaman hem de maliyet etkin olan tekrarlanabilir bir kemirgen parkinson modeli elde etmek için tercih edilen prosedür olmaya devam etmektedir. 6-OHDA kullanımı günümüzde hem *in vitro* hem de *in vivo* araştırmalar için yaygın olarak kullanılmaktadır. Fareler, kediler, köpekler ve maymunların tümü 6-OHDA'ya duyarlıdır; ancak, sıçanlarda çok daha sık kullanılmaktadır.²⁶⁹⁻²⁷²

6-OHDA toksini dopaminerjik nöronların içine taşıyan dopamin taşıyıcısı için yüksek afiniteye sahip hidroksillenmiş bir dopamin ve norepinefrin analogudur. Dopamin metabolitlerinin hidroksilasyonu yoluyla endojen olarak üretilir.²⁷³ 6-OHDA, hidrofilik yapıda olduğu için kan-beyin bariyerini geçemez. Bu yüzden nörodejenerasyonu indüklemek için stereotaksik prosedürlerle SNpc, medial ön beyin demeti (MFB) veya striatuma doğrudan enjekte edilmesi gerekir.²⁷⁴ Toksin monoamin taşıyıcıları yoluyla dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlara girer; bu nedenle, enjekte edilen çözelti, dopaminerjik nöronları seçici olarak hedeflemek için desipramin gibi seçici noradrenerjik geri alım inhibitörleri içermelidir.^{275, 276} Ayrıca buna ek olarak yapılan bir çalışmada, MAO-B inhibitörü parjilinin ortama eklenmesi, striatal dopamin kaybını % 62'den % 95'e çıkarmıştır.²⁷⁷ Parjilinin, nörotoksik metabolitlerinin hücre içi mekanizmalarla tamponlanmasını önleyerek 6-OHDA toksisitesini artırabileceğine inanılmaktadır.²⁷⁸

6-OHDA'nın hayvan modellerinde kullanılmasının yanı sıra; PH patogenezinde de olası nörotoksik ajan olduğu ileri sürülmüştür. Ortaya atılan iddianın sebebi parkinson

hastası olan sıçan²⁷⁹ ve insanların²⁸⁰ hem beyinde hem de idrarında²⁸¹ 6-OHDA metabolitinin bulunmuş olmasıdır.

6-OHDA toksisitesinin arkasındaki kesin mekanizma hala araştırmaya tabi olsa da, mevcut anlayış, dopaminerjik nöronlar içinde 6-OHDA'nın oksidatif stres ve mitokondriyal solunum disfonksiyonunun bir kombinasyonu yoluyla dejenerasyonu başlattığıdır. 6-OHDA, mitokondriyal kompleks I ve IV 'ü inhibe ederek ve süperoksit radikalleri, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit gibi ROS üreterek oksidatif stres yoluyla hücre ölümüne neden olur.^{282, 283}

6-OHDA modeli ayrıca, düşük seviye striatal dopamin ve tirozin hidroksilaz (TH) miktarları, subtalamik nükleus (STN)'un aktivitesinin artması ve glutamat seviyelerinde paralel bir artış gibi PH'nin biyokimyasal özelliklerinin çoğunu taklit eder.²⁸⁴⁻²⁸⁶

6-OHDA'nın en yaygın kullanımı, sıçanın orta ön beyin demetine veya SNpc'ye enjeksiyon yoluyla yapılır. SNpc'de veya MFB'de 6-OHDA enjeksiyonu, dopaminerjik nöronlarda büyük (> % 90) ve hızlı (2-3 gün) dejenerasyon üretir. Bu tür lezyonlar genellikle hayvan kaybını azaltmak ve etkin ve kolay bir şekilde tespit edilip ölçülebilen dopaminerjik ajanların uygulanmasını takiben ipsilateral akinezi ve rotasyonel davranış gibi tek taraflı motor bozukluklar ortaya koymak için ünilateral olarak yapılır. Çünkü bilateral enjeksiyonlar hayvanlarda sıklıkla adipsi, afaji, nöbet ve yüksek ölüm oranlarına neden olur.²⁴⁷

6-OHDA, ayrıca striatuma da doğrudan uygulanabilir. Bu şekilde striatuma enjekte edilen 6-OHDA, nigrostriatal nöronların 1-3 hafta boyunca gittikçe kötüleşen dejenerasyonuna neden olur.⁵ Bu uygulama PH'nin progresif modeli olarak kabul edilmektedir.²⁸⁷ Bu model PH'de semptomatik tedavi geliştirilmesi ve nöroprotektif ajanların araştırılmasında kullanılmaktadır.

Fakat 6-OHDA modeli, PH'nin patolojik özelliği olan Lewy cismi oluşumuna yol açmadığından, PH'nin diğer birçok hayvan modelinde olduğu gibi bu modelde de bu konuda bir başarısızlık söz konusudur. Lewy cisimcikleri, α -sinüklein gibi ubiquitin proteinler içeren eozinofilik kalıntılardır.^{288, 289} Ayrıca Lewy cisimcikleri PH beyin sapında α -sinüklein biriktirdiği gösterilen lipofusin içeren lizozomlarla ilişkilidir.²⁹⁰ Bununla birlikte, 6-OHDA modeli hücrel ve moleküler düzeyde önemli miktarda bilgi sağlamıştır. Örneğin, bazal gangliyondaki glutamaterjik iletim, çok fazla 6-OHDA lezyonları olan sıçanlarda anlamlı şekilde artmıştır^{278, 291, 292} ve aşırı veya kısmi striatal dopaminerjik denervasyon nedeniyle kortikostriatal sinaptik plastisite değişmiştir.²⁹³ 6-OHDA modeli, L-Dopa^{294, 295}, derin beyin stimülasyonu²⁹⁶ veya her ikisi²⁹⁷ gibi klasik antiparkinson tedavilerinin etki mekanizmalarını ve etkilerini incelemek için başarıyla kullanılmıştır.

6-OHDA modeli sadece sürekli dopamin dejenerasyonunu değil, aynı zamanda mikroglial aktivasyon, radikal ve nitrozatif stres^{298, 299} ve noradrenerjik ve serotonerjik projeksiyonların kısmi dejenerasyonu gibi PH ile ilgili diğer patolojik özellikleri sunma avantajını sunar.³⁰⁰ Bu nedenlerden dolayı, PH'ye özgü kronik monoaminerjik tükenmeyi taklit etmek için tercih edilen model olarak kabul edilir. Öne çıkan motor bozukluklara ek olarak, 6-OHDA lezyonlu kemirgenler, yakın zamanda karakterize edilmeye başlanan duygusal ve bilişsel fenotipler sergiler.³⁰¹ Bu model hem antiparkinson ilaçları test etmek hem de LID gibi tedaviyle ilişkili komplikasyonları incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır.^{302, 303}

6-OHDA tabanlı modellerin belirgin motor fenotipi, potansiyel müdahalelerin klinik öncesi bir değerlendirmesi için büyük faydası olan geniş bir davranış testleri dizisi geliştirmeyi mümkün kılmıştır. Bu testler, PH'ye göre sensorimotor eksikliklerin farklı yönlerinin ve ayrıca tedaviyle ilişkili bazı komplikasyonların değerlendirilmesine izin

verir.²³⁶ 6-OHDA lezyonu, tek taraflı lezyonları olan hayvanlarda kolayca değerlendirilebilen hipokinetik bozukluklar, sensörimotor ihmal, yürüyüş ve postüral anormalliklerle sonuçlanır. Tek taraflı bir 6-OHDA lezyonu, postural asimetrisi ve kontralateral sensörimotor defisitleri içeren bir hemiparkinson sendromu üretir.^{251, 304, 305} Sensorimotor asimetri birkaç pratik avantaj sunar: hayvanlar dopamin lezyonları oluşana kadar hayatta kalırlar,²⁵¹ ve bu şekilde de PH'nin en ileri aşamalarını taklit etmeleri sağlanmış olur.

6-OHDA ile tek taraflı olarak lezyon oluşturulduktan sonra hayvanlara direkt ya da indirekt olarak etki gösteren dopaminerjik ajanlar verildiğinde, dönme davranışı ve benzeri hareketler sergilemektedir.³⁰⁶ Apomorfine direkt etki ederken, amfetamin indirekt etki gösterir. Lezyon tarafına göre amfetamin lezyon yönünde rotasyonları indüklerken, apomorfine lezyonun tersi yönünde rotasyonları indükler.²⁶⁸ Amfetamin, nigrostriatal sistemin kısmi lezyonlarını saptamada apomorfinden daha duyarlıdır; tersine, apomorfine, şiddetli nigrostriatal lezyonları saptamada amfetaminden daha duyarlıdır. Bu nedenle, amfetamin uygulaması, nigrostriatal sistemin % 50 lezyonu ile rotasyonları tetiklerken, apomorfine rotasyonları indüklemesi için nigrostriatal sistemin % 90 lezyonu gereklidir.³⁰⁷ Enjekte edilen hemisferin karşı tarafındaki uzuvların motor bozukluğunun bir sonucu olarak net spontan ekstremite asimetrisi de mevcuttur ve bunlar çeşitli davranış testleri kullanılarak değerlendirilebilir.²⁴²

Hayvan modelleri, nörodejenerasyonun moleküler mekanizmalarının yanı sıra spesifik semptomlara ve tedaviyle ilişkili komplikasyonlara neden olan ağ işlev bozukluklarını araştırmak için gereklidir. Ayrıca, yeni potansiyel tedavileri test etmek için hayvan modellerine ihtiyaç vardır.³⁰⁸ Şimdiye kadar, herhangi bir hayvan modelinde, insan hastalığını karakterize eden çok sayıda patolojik özelliği, bilhassa da seçici nöronal savunmasızlığın tipik modelini ve çeşitli sistemlerin aşamalı katılımını, bunun sonucunda

da hem motor hem de motor olmayan semptomların ortaya çıkması gibi özellikleri kopyalamak mümkün olmamıştır.¹⁹ Bununla birlikte, son 15 yılda^{237, 309, 310} geliştirilen kemirgen PH modelleri, spesifik bir hipotezi ele almak için değerli deneysel araçlar kaynağı sağlar. Bütün bu bilgiler ışığında şuanda mevcut olan hayvan modellerinin genel bir değerlendirmesi ve özeti Tablo 2.4’de verilmiştir.

Tablo 2.4. PH’nin başlıca hayvan modellerinin değerlendirilmesi^{237, 249, 266, 302, 309, 311-315}

Kategori	Model	Patajonik Mekanizma	Artıları (A) ve Eksileri (E)
Farmakolojik Modeller	Rezerpin	Geri döndürülemez VMAT bloğu	A: 1-Görünüş geçerliliği (akinezi ve kas sertliği gösterir), 2-Tahmine dayalı geçerlilik (şuan klinikte kullanılan dopamin ve dopamin olmayan ilaçların etkinliğini tahmin etmede yararlıdır. E: 1- Küçük yapısal geçerlilik (dopaminerjik nörodejenerasyon yok), 2- Geçici biyokimyasal ve davranışsal eksiklikler. Ne LID’i modellemek ne de potansiyel nöroprotektif tedavileri test etmek için uygun değildir.
	Haloperidol	D ₂ reseptör bloğu (ve kısmen D ₁ reseptör bloğu)	A: 1- Görünüş geçerliliği (kasların sertliğini ve katalepsi gösterir), 2- Güçlü tahmine dayalı geçerlilik (şu anda klinikte kullanılan dopaminerjik ve dopaminerjik olmayan ilaçların etkinliğini tahmin etmede yararlıdır) E: 1- Küçük yapısal geçerlilik (dopaminerjik nörodejenerasyon yok), 2- Geçici biyokimyasal ve davranışsal eksiklikler. Ne LID’i modellemek ne de potansiyel nöroprotektif tedavileri test etmek için uygun değildir.
Nörotoksik Modeller	6-OHDA	Mitokondriyal solunum zincirinde kompleks I. ve IV.’ün inhibisyonu, ROS ve RNS üretimi	A: 1- Son derece öngörülebilir, tekrarlanabilir, sağlam, iyi karakterize edilmiş, 2- Nigrostriyal dopamin dejenerasyonu, serotonerjik ve noradrenerjik sistemin kısmi katılımı, belirgin inflamatuvar yanıt, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyonlar, PH benzeri motor defisitler ortaya koyar, 3- LID çalışması için en iyi model. E: 1- İntraserebral enjeksiyon gerektirir, 2- α -sinüklein kalıntıları ortaya koymaz, 3-İlerici olmayan model, 4- Dopaminerjik nigrostriyal dejenerasyon genellikle tek taraflıdır.
	MPTP	Mitokondriyal solunum zincirinde kompleks I’in inhibisyonu, ROS ve RNS üretimi	A: 1- İntraserebral enjeksiyon gerektirmez; 2- Bilateral dopaminerjik nigrostriyal dejenerasyona neden olur, 3- PH benzeri motor defisitler ortaya koyar. E: 1- Fare türüne, yaşına, cinsiyetine, vücut ağırlığına bağlı olarak davranışsal ve biyokimyasal bozukluklarda büyük değişkenlik, 2- Sıçanlarda kullanılamaz, 3- α -sinüklein kalıntıları ortaya koymaz, 4- İlerici olmayan model.
	LPS	Enflamatuvar araçların salınmasını uyaran mikroglyal hücrelerin aktivasyonu; RNS üretimi.	A: İnsan PH’nin enflamatuvar olaylarını bir ölçüde yeniden üretir. E: 1- Güçlü gliozis gösterir, 2- SN dışındaki beyin bölgelerinde patoloji eksikliği, 3- Düşük tekrarlanabilirlik.

Tablo 2.4. PH'nin başlıca hayvan modellerinin değerlendirilmesi devamı

PSI	Proteazom kompleks aktivitesinin inhibisyonu	A: 1- İntererebral enjeksiyon yok, 2- Radikal stres, nigrostriatal dejenerasyon ve PH benzeri motor defisitlere sahiptir. E: 1- Büyük değişkenlik, 2- Sistemik toksisite, 3- α -sinüklein kalıntıları yok.
Rotenon, paraquat ve maneb	Mitokondriyal solunum zincirinde kompleks I inhibisyonu, ROS ve RNS üretimi	A: 1- İntererebral enjeksiyon gerektirmez, 2- Radikal stres sunar, nigrostriatal dejenerasyon ve PH benzeri motor defisitler ortaya koyar. E: 1- Büyük değişkenlik, 2- Sistemik toksisite, 3- α -sinüklein kalıntıları yok.
Genetik Modeller	α -sinüklein Yanlış anlamlı mutasyonlar (A53T, A30P) veya alfa-sinüklein geninin aşırı ekspresyonu, alfa-sinüklein agregatlarının oluşumuna yol açar	A: 1- α -sinüklein agregasyonu sunar, 2- Bazı modeller motor açıkları gösterir E: 1- Genellikle dopaminerjik nöron dejenerasyonu yoktur, 2- Büyük değişkenlik, 3- PH motor semptomlarını incelemek için uygun değildir.
LRRK2	LRRK2'nin mutasyonları tarafından tetiklenen kesin moleküler mekanizma tam olarak tanımlanmamıştır. Mutasyonlar, baskın bir PH formuna neden olur.	A: PH ile ilişkili LRRK2 mutasyonlarının rolünü incelemek için kullanışlıdır. E: 1- Az sayıda davranışsal eksiklik ve minimum düzeyde dopaminerjik dejenerasyon, 2- Alfa-sinüklein agregasyonu yok, 3- PH motor semptomlarını incelemek için uygun değil.
PINK1, DJ1, Parkin	Bu proteinlerdeki mutasyonlar, mitokondriyal disfonksiyonlara ve oksidatif strese yol açar ve otozomal resesif PH formlarına neden olurlar.	A: 1- Hafif, ilerleyici motor defisitler, 2- Mitokondriyal hasar, oksidatif stres, 3- Anksiyete davranışı. E: 1- Nigrostriatal dopaminerjik nöronlarda önemli kayıp yok, 2- PH motor semptomlarını incelemek için uygun değil.
Ptx3, EN1, Nurr1	Dopaminerjik nöronlarda bozulmuş protein sentezi	A: 1- Nigrostriatal dopamin nöronlarının önemli ölçüde kaybı, 2- Ptx3 ko faresi (afaki faresi) LID geliştiren tek genetik modeldir. E: 1- Dopaminerjik sistem dışında sistem tutulumu yok, 2- Dorsolateral striatumda tam dopamin denervasyonu yok (afaki faresi hariç)
MitoPark	Mitokondriyal solunum zincirinin alt birimleri için mitokondriyal DNA kodlamasının değiştirilmiş transkripsiyonu	A: 1- Erişkin başlangıçlı ve ilerleyici motor bozukluk, 2- Dopaminerjik nöronların dejenerasyonu, 3- Mitokondriyal eksiklikler E: 1- İdiyopatik PH'de bulunan mutasyonları yansıtmaz, 2- Hala tam olarak karakterize edilemedi

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı bünyesinde bulunan Sinirbilim ve Davranış Laboratuvarları'nda yapılmıştır.

3.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden alınan ve ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen toplamda 30 adet Albino Wistar cinsi erkek rat kullanıldı. Hayvanlara çalışma süresince yeterli miktarda su ve yem verildi. Deneye alınan tüm hayvanlar gruplara ayrılıp oda sıcaklığı 22 ± 1 °C ve 12 saat gece 12 saat gündüz döngüsü olacak şekilde oluşturulan laboratuvar ortamında bulunan kafeslere yerleştirildi. Çalışmamızın tüm aşamalarının etik kurallara uygun olduğu "Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu (AÜHADYEK)" tarafından verilen 27.11.2015 tarihli ve 75296309-050.01.04-E.1500123485 sayılı yazı ile onaylanmıştır.

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tiyopental Sodyum (Pental Sodium iv flakon) İbrahim Ethem Ulagay İlaç Sanayi Türk A.Ş. İstanbul, Türkiye: Çalışmamız esnasında ratlara i.p olacak şekilde anestezi için 25 mg/kg ve ötenazi içinse 50 mg/kg dozunda uygulandı.

Seftriakson (Novosef iv flakon) Zentiva Grup A.Ş. Prag, Çekya: Çalışmamız sırasında 6-Hikrosidopamin + seftriakson (6-OHDA + SEF) tedavi grubuna 200 mg/kg dozunda 14 gün boyunca i.p olacak şekilde uygulandı.

L-Dopa Sigma Aldrich Co. LLC, Almanya: Çalışmamız sırasında 6-Hidroksidopamin + L-Dopa (6-OHDA + L-DOPA) tedavi grubuna 10 mg/kg L-Dopa dozunda 14 gün boyunca i.p olacak şekilde uygulandı.

Benserazid (Benserazid hidroklorid) Sigma Aldrich Co. LLC, Almanya: Çalışmamız sırasında 6-OHDA + L-DOPA tedavi grubunda levodopanın kan beyin engelini daha iyi geçebilmesi amacıyla 2.5 mg/kg dozunda 14 gün boyunca i.p olacak şekilde uygulandı.

Östadiol (Östradiol hemihidrat) Novo Nordisk A.Ş. Bagsvaerd, Danimarka: Çalışmamız sırasında 6-Hidroksidopamin + Östradiol (6-OHDA + ÖST) tedavi grubuna 0.1 mg/kg dozunda 14 gün boyunca subkütan (s.c) olacak şekilde uygulandı.

6-Hidroksidopamin (6-Hidroksidopamin hidroklorid) Sigma Aldrich Co. LLC, Almanya: Çalışmamızda 6-Hidroksidopamin (6-OHDA), 6-OHDA + L-DOPA, 6-OHDA + ÖST ve 6-OHDA + SEF gruplarında her bir ratın lateral ventriküllerine ünilateral olacak şekilde Hamilton şırıngaları içinde 4µL'lik hacimde 8 µg/µL dozunda verildi.

% 10 Povidon İyot Antiseptik Çözeltisi: Cerrahi işlem uygulanmış alanların dezenfeksiyonu ve operasyon sonrası pansuman için kullanıldı.

Askorbik asit (L-askorbik asit) Sigma Aldrich Co. LLC, Almanya: Çalışmamızda 6-OHDA ile enjeksiyon oluştururken 2 µg/µl yoğunluğunda % 0.1'lik askorbik asit çözeltisi ilave edildi.

Desipramin (Desipramin hidroklorid) Sigma Aldrich Co. LLC, Almanya: Çalışma öncesinde noradrenerjik nöronların zarar görmesini önlemek için tek doz 30 mg/kg i.p olarak uygulandı.

Parjilin (Parjilin hidroklorid) Sigma Aldrich Co. LLC, Almanya: Çalışma öncesinde noradrenerjik nöronların zarar görmesini önlemek için tek doz 10 mg/kg i.p olarak uygulandı.

Susam yağı: Çalışmamız sırasında östradiol etken maddesinin içinde çözünmesini arttırmak amacıyla kullanılmış ve hayvana subkütan olarak verilmiştir.³¹⁶

3.2. Metot

3.2.1. Deney Planı

Çalışmamız 5 deney grubu olacak şekilde planlandı. Her bir grupta 6 adet rat olacak şekilde hayvanlar gruplara ayrıldı. Gruplar aşağıdaki şekilde oluşturuldu.

Grup 1: Kontrol grubu (Sadece salin verilmiş olan grup).

Grup 2 (6-OHDA): Sadece 6-OHDA verilmiş grup.

Grup 3 (6-OHDA + L-DOPA): 6-OHDA'ya ek olarak 14 gün boyunca L-Dopa tedavisi verilen grup.

Grup 4 (6-OHDA + SEF): 6-OHDA'ya ek olarak 14 gün boyunca seftriakson tedavisi verilen grup.

Grup 5 (6-OHDA + ÖST): 6-OHDA'ya ek olarak 14 gün boyunca östradiol tedavisi verilen grup.

3.2.2. 6-OHDA ile Deneysel Parkinson Modeli Oluşturulması

Çalışmaya başlamadan önce ratlara noradrenerjik nöronların zarar görmesini önlemek için 30 mg/kg i.p. desipramin ve 10 mg/kg i.p. parjilin verildi. Daha sonra sıçanlar 25mg/kg dozunda tiyopental sodyum ile anestezi edildi. Anestezi edilen sıçanlar

stereotaksi cihazına yerleştirildi ve kafaları sabitlendi. Enjeksiyon yapılacak alanın koordinatları sıçan beyin atlasına göre anteroposterior (AP) -5.5 mm (bregmadan), lateral (L) 2 mm (midsagittal sütürden), ve dorsaventral (DV) 8 mm (kafatası yüzeyinden) olacak şekilde sağ hemisferde ünilateral olarak belirlendi.³¹⁷ Belirlenen bölge kesik atılarak açıldı ve enjeksiyon için hazırlandı. 6-OHDA, 6-OHDA + L-DOPA, 6-OHDA + SEF ve 6-OHDA + ÖST gruplarındaki hayvanların SN bölgesine % 0,1 askorbik asitli serum fizyolojik çözeltisi içinde çözülerek 4 µl'lik hacimde Hamilton şırıngası ile toplam 8 µg/ µl 6-OHDA miktarı stereotaksik yöntemle unilateral olacak şekilde enjekte edildi. Enjeksiyon hızı dakikada 0.5 µl olacak şekilde uygulandı. Hamilton şırıngası uygulamadan sonra 5 dakika bölgede bekletildi. Daha sonra enjektör yavaş yavaş ilgili bölgeden çıkarıldı. Aynı anda kontrol grubundaki sıçanlara ise aynı koordinatlara aynı şekilde girilip serum fizyolojik verildi. Tüm işlemler bittikten sonra povidon iyot ile temizlenen hayvanların kafatası derileri dikilerek kapatıldı. Ertesi günden itibaren kontrol ve 6-OHDA grubundaki hayvanlara 14 gün boyunca i.p. olarak serum fizyolojik verilirken, 6-OHDA + L-DOPA grubuna 14 gün boyunca i.p. olarak levodopa ve benserazid, 6-OHDA + SEF grubuna 14 gün boyunca i.p. olarak seftriakson ve 6-OHDA + ÖST grubuna ise 14 gün boyunca subkütan olarak susam yağı içerisinde çözünürlüğü arttırılmış östradiol tedavisi uygulandı. 14 gün sonra tüm gruplara davranış testleri yapıldı. Testlerin hemen ardından da *in vivo* voltametrik glutamat ölçümleri yapıldı.

3.3. Davranış Testleri

3.3.1. Apomorfinle İndüklenen Dönme Testi

Apomorfin selektif olmayan dopamin reseptör agonistidir ve etkisini dopaminerjik reseptörler vasıtasıyla göstermektedir. Tek taraflı apomorfin enjeksiyonuyla beraber hayvanlarda denerve olan striatum bölgesinde dopamin reseptörlerinin aşırı uyarılmasına

bağlı olarak lezyonlu bölgenin ters tarafına doğru kontralateral dönmeler görülmektedir. Apomorfin ile indüklenen dönme testi, lezyonların dopaminerjik sistem üzerindeki etkisini ve PH modeli oluşturulmuş sıçanlarda yapılan tedavinin etkinliğini göstermek için sıklıkla başvurulan bir yöntemdir.³¹⁸

Her bir hayvan 28 cm çapı ve 38 cm yüksekliği olan üstü açık bir silindir kaplara konuldu ve önce 5 dk süre ile bekletildi. 5 dk'lık alışma süresinden sonra 2.5 mg/kg i.p. apomorfin HCl hayvanlara enjekte edildi. Enjeksiyondan sonra video kamera cihazı ile 60 dakika boyunca hayvanlar kayıt altına alındı. Daha sonra alınan bu 60 dakikalık kayıtlar incelenerek hayvanlarda gözlenen 360 derecelik dönme sayısı hesaplandı. Kontralateral ve ipsilateral dönmeler sırasıyla pozitif (+) ve negatif (-) skor olarak kabul edildi ve net dönme sayısı + (pozitif) dönme ve - (negatif) dönme olarak tanımlandı.³¹⁹

3.3.2. Lokomotor Aktivite Testi

Deney hayvanları lokomotor aktivite ölçümü için 42x42x42 cm ölçülerindeki pleksiglas kafesler (May Act 508) kullanıldı. Bu sistem kızıl ötesi ışığa geçirgen saydam kafes ile etrafını şerit halinde saran kızıl ötesi alıcılardan oluşan ve veri kayıt sistemine bağlı otomatik bir cihazdır. Kafesin içine yerleştirilen ratların yaptığı herhangi bir hareket sonucunda karşılıklı IR sensörler arasındaki iletişimin kesilmesine bağlı olarak gerçekleştirilen hareketin şekline göre aktiviteler farklı parametreler halinde kaydedilir. Bu sistem ile beraber ratların deney süresince ambulatuvar, vertikal, stereotipik, horizontal aktivite, dinlenme süresi ve toplam katettiği mesafe ölçüldü. Bakılacak bütün parametreler için ratlar pleksiglas kafeslerin ortasına teker teker bırakıldı ve 20 dk boyunca kayıt alındı. Kafesler önceki sıçanın bıraktığı kokuları ortadan kaldırmak için davranış testinden önce her seferinde % 75 etanol çözeltisi ile yıkandı. Test süresince

odada sessizlik sağlandı. Bu test ile ratların lokomotor aktivitelerindeki artma ya da azalmalar tespit edildi.³²⁰

3.3.3. Silindir Testi

Silindir testi veya diğer adıyla uzuv kullanım asimetri testi, hayvanlarda spontan keşif çalışması sırasında her ön pençenin kullanımını ölçme ve değerlendirme esasına dayanır. Silindir testi, 6-OHDA uygulamasını takiben nigrostriatal denervasyonun boyutuna ilişkin iyi bir ölçüm sağlar. Motor asimetriyi ve parkinson benzeri motor belirtilerin değerlendirilmesi amacıyla kullanılır.³²¹⁻³²³

Hayvanlar, 20 cm çapında ve 40 cm yüksekliğinde saydam pleksiglas bir silindirin içine yerleştirildi. Silindirin her tarafının görülebilmesi ve daha sağlıklı kayıtlar alınabilmesi için arka kısmının uygun bölgelerine aynalar yerleştirildi. Bu sayede hayvanların arkası dönük hareketleri de kaydedildi. Her hayvan, 60 dakika boyunca kayıt altına alınıp ayrı ayrı değerlendirildi. Hayvanların sağ ve sol ön pençelerinin ikisini birden silindir çeperine dokunmak için kullandığı ve sağ ve sol pençelerini ayrı ayrı olarak dokunmak için kullandığı durumlar izlendi. Sıçanların ayakları üzerindeyken sağlam ve lezyon oluşturulmuş taraftaki pençeleri ile silindir duvarını incelemesi veya düşmesi izlendi, toplam pençe kullanımı sayısı ile karşılaştırıldı. Sonuçlar yüzde olarak verildi ve hesaplama şu şekilde yapıldı: silindir duvarında sağ ayak, sol ayak ve her ikisi ile toplam temasların toplamı % 100, buna dayanarak her bulgu için yüzde değeri hesaplandı.³²¹

3.4. *In Vivo* Voltametri Testi

Merkezi sinir sistemi dokularında bulunan glutamat ve diğer aminoasitlerin *in vivo* koşullar altında anlık düzeylerini belirlemek için kullanılan intrakraniyal mikrodiyaliz yöntemlerinin saniyeler içerisinde ekstraselüler konsantrasyonu değişebilen glutamat gibi

hızlı kinetiğe sahip transmitterlerin analizinde tartışılan güvenilirlikleri³²⁴ bilim adamlarının çok daha güvenli ve etkin ölçüm yapabilen başka sistemleri geliştirmesine neden olmuştur. Bu çalışmalar sonucunda da glutamat ve diğer nörotransmitterlerin merkezi sinir sistemindeki düzey ve kinetiklerini saniye saniye ölçebilecek mikroelektrotların kullanıldığı elektrokimyasal bir metot olan *in vivo* voltametri testi geliştirilmiştir.

In vivo voltametri testlerinde kullanılacak olan mikroelektrotlar Quanteon LLC, Nicholasville KY USA ‘dan satın alındı. Elektrotların her biri deney başlamadan önce kalibrasyonu yapılarak çalışma için uygun olup olmadığı bu sayede test edildi. Kalibrasyon testinde başarılı olan elektrotlar deneyde kullanıldı.

3.4.1. Kalibrasyon

Satın alınmış olan elektrotların 4 adet kayıt alma bölgesi bulunmaktadır. Bu kayıt alma bölgeleri 37°C’de sıcaklıkta sabitlenmiş ve 40 mililitre hacminde 0.05 M konsantrasyonda bir beher içerisinde bulunan fosfat tampon solüsyonu (PBS) içinde olacak biçimde konularak 1 saat süreyle bekletildi. Süre dolduktan sonra Ag/AgCl referans elektrotu da daha önce hazırlanan PBS solüsyonunun içine yerleştirildi. Bilgisayarlı sensör teknoloji (Fast Analytical Sensor Technology, Quanteon L.L.C., FAST-16) sistemine deney prosedürü ile ilgili başlangıç bilgileri girildi ve mikroelektrotlara sistem vasıtasıyla + 0.7 V’lik bir gerilim uygulandı. FAST sistemi vasıtasıyla elektrotun 4 kanalından da elimize ulaşan elektrokimyasal bilgiler bize işlenip veri olarak sunulur. Bu kanalların ikisi glutamat oksidaz ile kaplıyken diğer iki kanal da referans amaçlı kullanılmak için sadece nafyon ile kaplanmıştır. Voltaj uygulamasından sonra akımın belli bir bazal seviyeye (baseline) gelmesi için en az 10-15 dakika olacak şekilde beklendi. Baseline değeri sabit olduktan sonra ekranda bulunan baseline butonuna

basılarak değer sisteme kaydedildi. Bu işlem den hemen sonra 20 mM 'lik askorbik asit (AA) solüsyonu (interferent) 500 µl hacminde beher içine son konsantrasyon 250 µM olacak şekilde eklendikten sonra baseline tekrar sabitleşince ekranda görünen interferent tuşuna basılarak gereken interferent değeri sisteme kaydedilmiş oldu. Daha sonra da 20 mM'lık glutamat çözeltilisi 40 µl hacimde sırasıyla son konsantrasyonlar 20, 40 ve 60 µM olacak şekilde beher içine eklendi. Analitin beher içine her ilavesi ve bütün alınan kalibrasyon verileri kayıt altına alındı.

3.4.2. Cam Pipet Hazırlanması ve Mikroelektrota Eklenmesi

Kalibrasyon yapıldıktan sonra mikroelektrotlara beyin içerisine dışarıdan glutamat enjeksiyonu yapabilmek için bir cam mikropipet yerleştirildi. Dış çapı 1 mm, iç çapı da yaklaşık olarak 0.6 mm olacak şekilde vertikal pipet çekici aracılığıyla bu mikropipetler hazırlandı. Beyin içine istemsiz ilaç akışını engellemek amacıyla mikropipet uçları 12-15 mikrometre çapında ve düz olacak bir şekilde kırılarak deney için hazırlandı. Hazırlanan mikropipet mum ve macun yardımıyla mikroelektrot kayıt bölgesinin ortasına gelecek şekilde sabitlenerek yerleştirildi. Yerleştiren mikropipet ile mikroelektrotun platin kayıt bölgesi arasında birbirine değmeyecek şekilde 40-50 mikrometre kadar mesafe bırakıldı. Konsantrasyonu 200 mM olacak şekilde daha önceden hazırlanmış olan glutamat çözeltilisi 1 ml'lik tüberkülin iğnesine alındı. Daha sonra tüberkülin iğnesinin ucuna hipodermik iğne (30 nolu) takıldı. Takılan hipodermik iğne cam pipetin içine yerleştirildi ve 200 mM glutamat çözeltilisi ile dolduruldu. Mikroelektrot beyne yerleştirilmeden önce pipet basınç enjeksiyonu vasıtasıyla kontrol edilerek kullanıma hazır hale getirildi.

3.4.3. Ag/AgCl Referans Elektrotu Hazırlanması

Normal şartlarda kalibrasyon sırasında kullanılan Ag/AgCl referans elektrotu ratların beynine girerken lazım olacak referans elektrotundan büyük olduğu için hayvan

beyninde kullanılmak üzere minyatür boyutta elektrokimyasal metodla bir Ag/AgCl referans elektrotu hazırlandı. Bu yapım aşamasında önce gümüş tel her iki ucundan da 1'er cm'yi geçmeyecek ve bir taraf diğer taraftan biraz daha uzun olacak şekilde soyuldu. Daha sonra bir ucu voltmetri cihazına tutturulan diğer ucu ise NaCl ile doyurulmuş 1 M HCl içerisine yerleştirilen gümüş tele DC adaptör kullanılarak 9 V'luk bir potansiyel uygulandı. Bu düzenekte platin bir kablo zıt elektrot olarak kullanıldı ve gümüş tel pozitif yüklü iyon haline geçtiği için serbest Cl⁻ ile kaplanarak AgCl'yi oluşturdu. Kimyasal yöntemlerle oluşturulan bu AgCl referans elektrotu deney sırasında kullanılana kadar derişik tuz çözeltisinde muhafaza edildi.

3.4.4. Mikroelektrotun Beyin Dokusuna Yerleştirilmesi

25 mg/kg dozunda olacak şekilde i.p. tiyopental enjeksiyonu ile anestezi edilen sıçanların kafaları stereotaksi cihazına (Stoelting CO, IL, ABD) yerleştirilerek sabitlendi. Vücutları deney boyunca vücut ısılarını sabit tuması için sıçanların altına ısıtıcı petler konuldu. Kafalarındaki tüyler tıraşlandı ve derileri cerrahi insizyonla kesildi. Kesilen kafa derisi sağa ve sola açılarak bregma gözle görünecek şekilde ortaya çıkarıldı. Bregma noktası stereotaksi cihazı için referans noktası olarak kabul edildi. Paxinos-Watson beyin atlasından elde edilen koordinat verileri vasıtasıyla mikroelektrotun yerleştirileceği noktadaki kafa kemiği beyne zarar vermeyecek bir şekilde ince uçlu elektirikli bir matkap (Foredom 1/6 HP Series SR flexible shaft power tools) ile delindi. Açılan bu küçük çukura Ag/AgCl referans elektrodu yerleştirilip diş sementiyle sabitlendi. Enjeksiyon hacmini kontrol etmek için kullanılan Picospritzer III cihazı (Parker Hannifin Corporation, NJ, ABD) cam mikropipete bağlandı ve implantasyon öncesi son kontroller yapıldı. Yapılan kontrollerden sonra stereotaksik cihazına birleştirilmiş bir mikromanipülâtör yardımıyla elektrot istenilen lokasyonlara indirildi. SN için koordinat

olarak (AP -5.5 mm, ML -2 mm, DV 8 mm), motor korteks (M1) içinse (AP 2.1 mm, ML -2.6 mm, DV 1.5 mm) kullanıldı. Kalibrasyonlarını önceden yaptığımız mikroelektrotlara ait kalibrasyon parametreleri FAST-16 kayıt sistemi üzerinden geri çağrılıp akım bazal seviyeye geldiği zaman glutamatın geri alım sürelerinin ölçümüne başlandı.

3.4.5. Sinyal Analizi

Glutamatın beyin dokusuna basınçla enjeksiyonu sinaptik boşlukta biriken glutamat miktarında artışa neden oldu. Bunun sonucunda oluşan fazla glutamat miktarının taşıyıcıları vasıtasıyla ortamdan uzaklaştırılmasıyla alakalı t80 süreleri kayıt altına alındı. t80 glutamatın sinaptik boşluktan uzaklaştırılma süresinin maksimum tepe genliğinden % 80 sinyal azalmasına kadar geçen saniye cinsinden süresini ifade eder. Bütün grupların t80 sürelerinin ölçümleri yapıp veriler kayıt altına alındıktan sonra yüksek doz tiyopental sodyum (50mg/kg) ile tüm hayvanlar sakrifiye edildi ve deney sonlandırıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler SPSS versiyon 20.0 yazılım programıyla istatistiksel olarak analiz edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olacak biçimde gösterildi. 0.05'in altında olan P değerleri ($p < 0.05$) anlamlı olarak kabul edildi. Deney grupları arasındaki önem dereceleri ve istatistiksel farklılıklar tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) testi yardımıyla belirlendi.

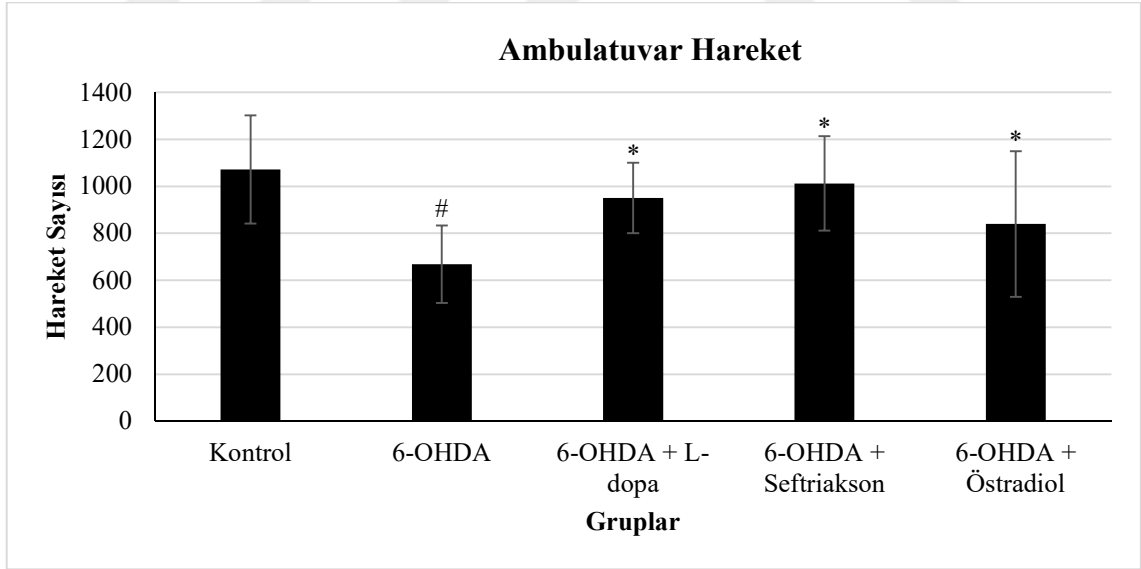
4. BULGULAR

4.1. Davranış Testi Bulguları

4.1.1 Lokomotor Aktivite Testi Bulguları

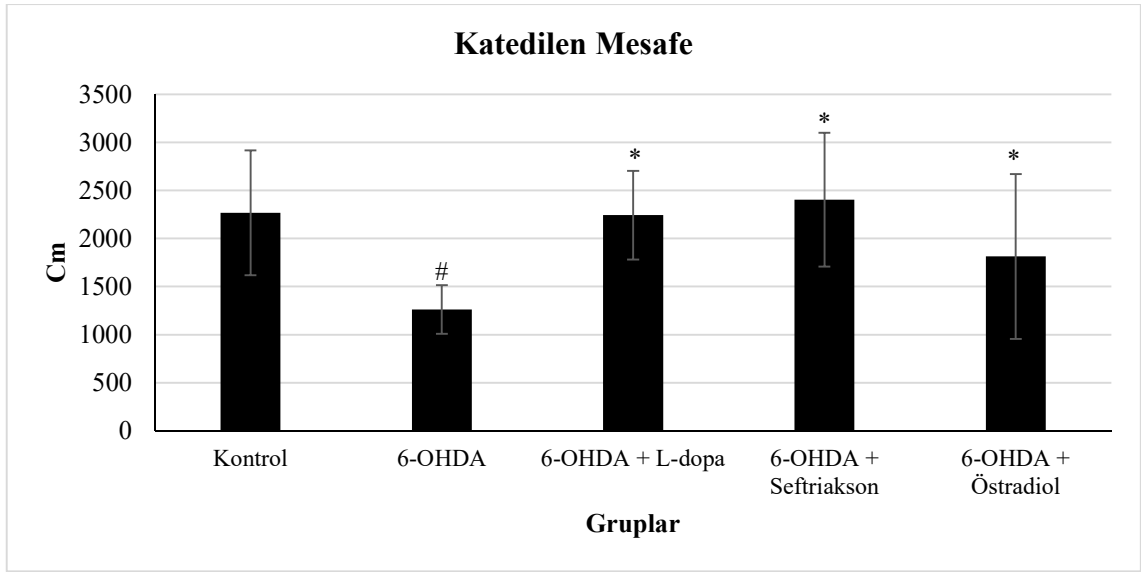
Çalışmamızda lokomotor aktivite testi ile hayvanların ambulatuvar, dinlenme süresi ve toplam katettiği mesafe ile alakalı değerlendirilmeler yapılmıştır. Gruplara göre sıçanlardan elde edilen verilerin birbirleri arasındaki karşılaştırmaları yapılmıştır.

Bu sonuçlara göre ambulatuvar hareket kontrol grubu için 1072.17 ± 230.59 ; 6-OHDA grubu için 668.83 ± 164.81 ; 6-OHDA + L-DOPA grubu için 950.67 ± 150.18 ; 6-OHDA + SEF grubu için 1012.50 ± 200.48 ve 6-OHDA + ÖST grubu için ise 839.50 ± 309.90 olarak bulunmuştur (Şekil 4.1). Kontrol grubuna göre 6-OHDA, 6-OHDA grubuna göre ise 6-OHDA + L-DOPA ve 6-OHDA + SEF grupları anlamlı olarak bulunmuştur.



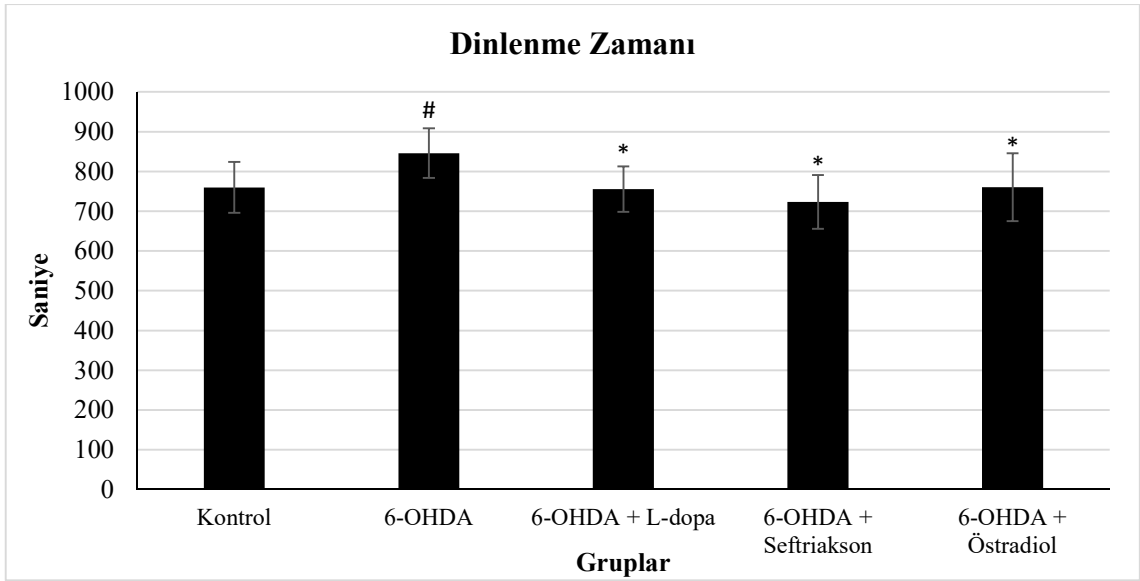
Şekil 4.1. Ambulatuvar hareket sonuçları. Veriler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak gösterilmiştir. Kontrolle kıyaslandığında #, $p < 0.05$ ve 6-OHDA ile kıyaslandığında *, $p < 0.05$, (n=6).

Bu sonuçlara göre katedilen toplam mesafe kontrol grubu için 2268.47 ± 649.60 cm; 6-OHDA grubu için 1260.83 ± 252.54 cm; 6-OHDA + L-DOPA grubu için 2243.93 ± 461.24 cm; 6-OHDA + SEF grubu için 2403.92 ± 695.38 cm ve 6-OHDA + ÖST grubu için ise 1814.18 ± 857.62 cm olarak bulunmuştur (Şekil 4.2). Kontrol grubuna göre 6-OHDA, 6-OHDA grubuna göre ise 6-OHDA + L-DOPA, 6-OHDA + SEF ve 6-OHDA + ÖST grupları anlamlı olarak bulunmuştur.



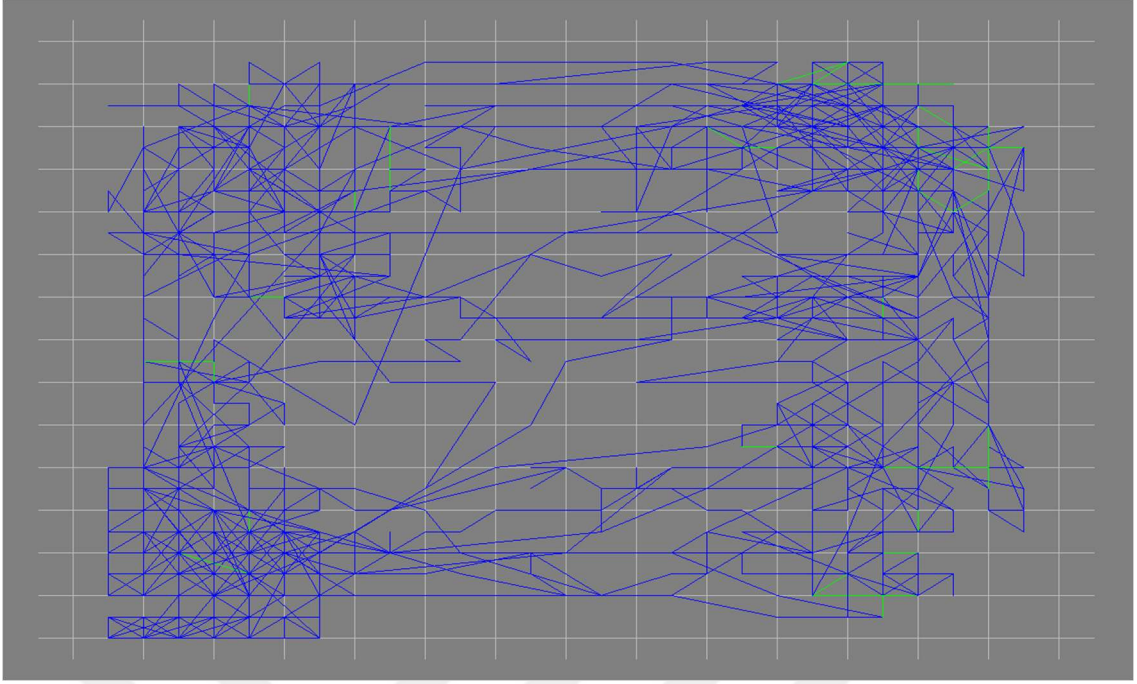
Şekil 4.2. Katedilen toplam mesafe sonuçları. Veriler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak gösterilmiştir. Kontrolle kıyaslandığında #, $p < 0.05$ ve 6-OHDA ile kıyaslandığında *, $p < 0.05$, (n=6).

Bu sonuçlara göre dinlenme zamanı kontrol grubu için 759.74 ± 64.00 sn; 6-OHDA grubu için 846.05 ± 62.58 sn; 6-OHDA + L-DOPA grubu için 755.57 ± 56.90 sn; 6-OHDA + SEF grubu için 723.50 ± 67.43 sn ve 6-OHDA + ÖST grubu için ise 760.43 ± 85.32 sn olarak bulunmuştur (Şekil 4.3). Kontrol grubuna göre 6-OHDA, 6-OHDA grubuna göre ise 6-OHDA + L-DOPA, 6-OHDA + SEF ve 6-OHDA + ÖST grupları anlamlı olarak bulunmuştur.

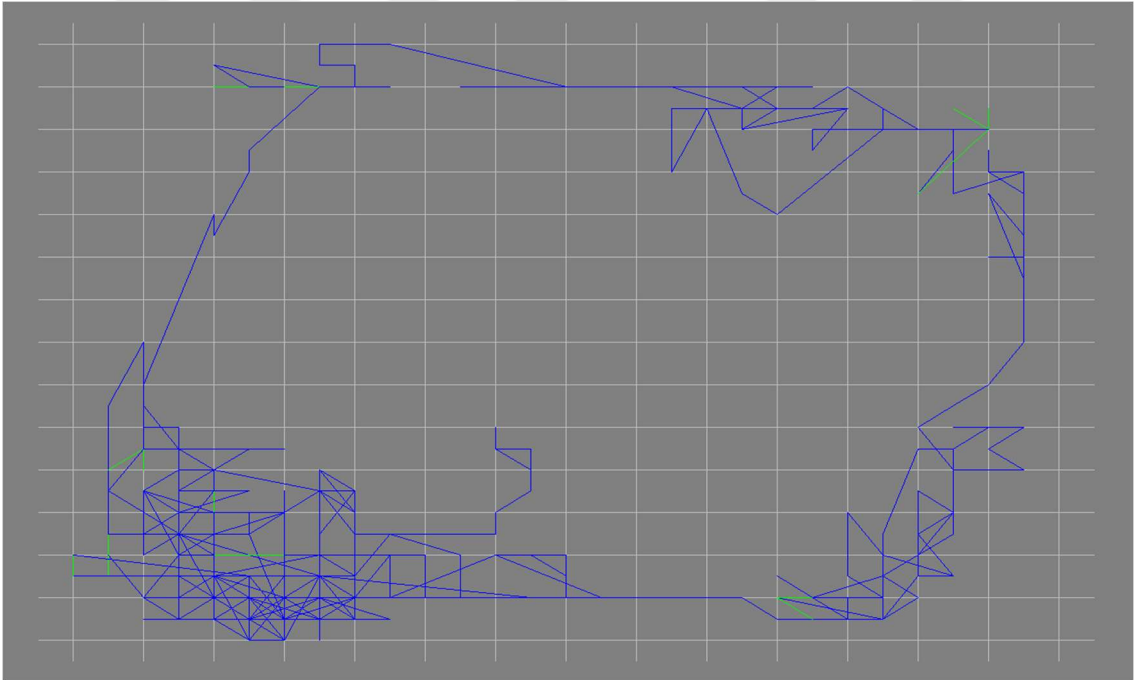


Şekil 4.3. Dinlenme zamanı sonuçları. Veriler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak gösterilmiştir. Kontrolle kıyaslandığında #, $p < 0.05$ ve 6-OHDA ile kıyaslandığında *, $p < 0.05$, (n=6).

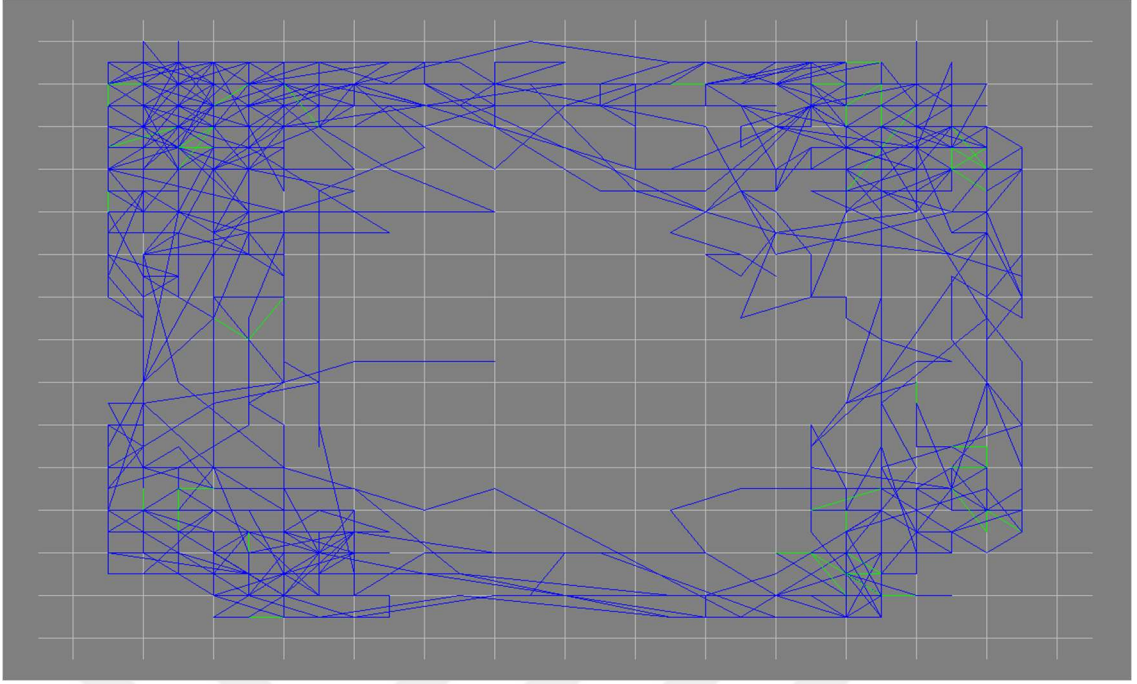
6-OHDA ile Parkinson modeli oluşturulup 14 gün boyunca yapılan tedavi uygulamaları sonrasında alınan lokomotor aktivite görüntülerinin sonuçları aşağıdaki şekillerdeki gibidir (Şekil 4.4 – 4.8).



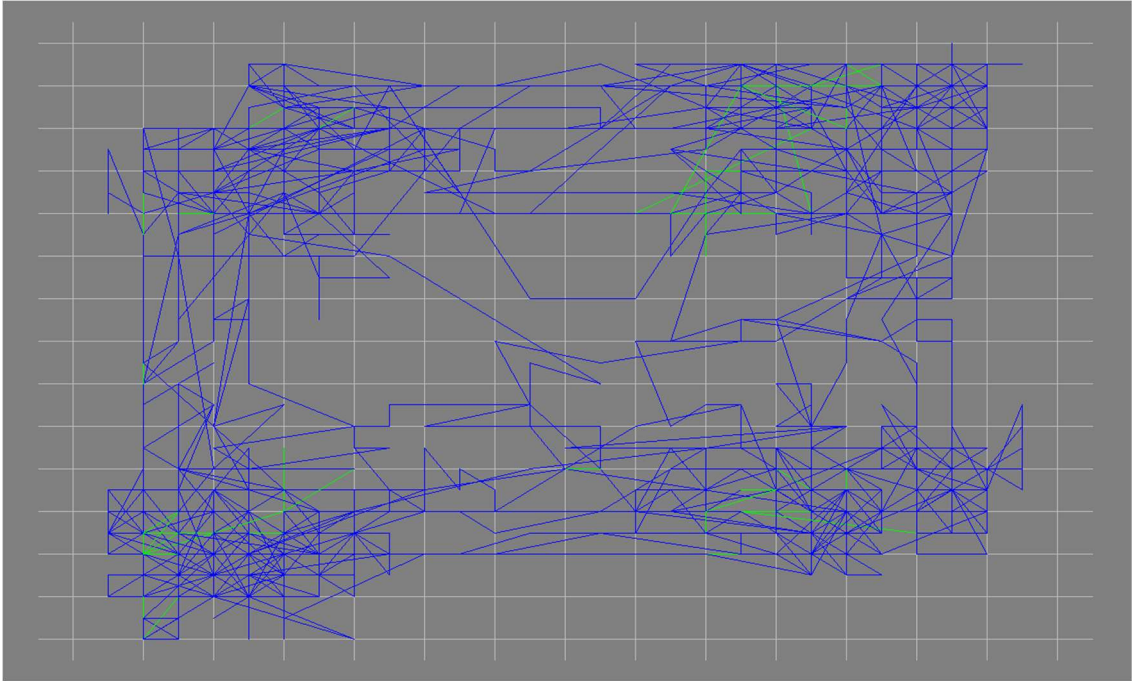
Şekil 4.4. Kontrol grubuna ait ambulatuvar hareket görüntüsü



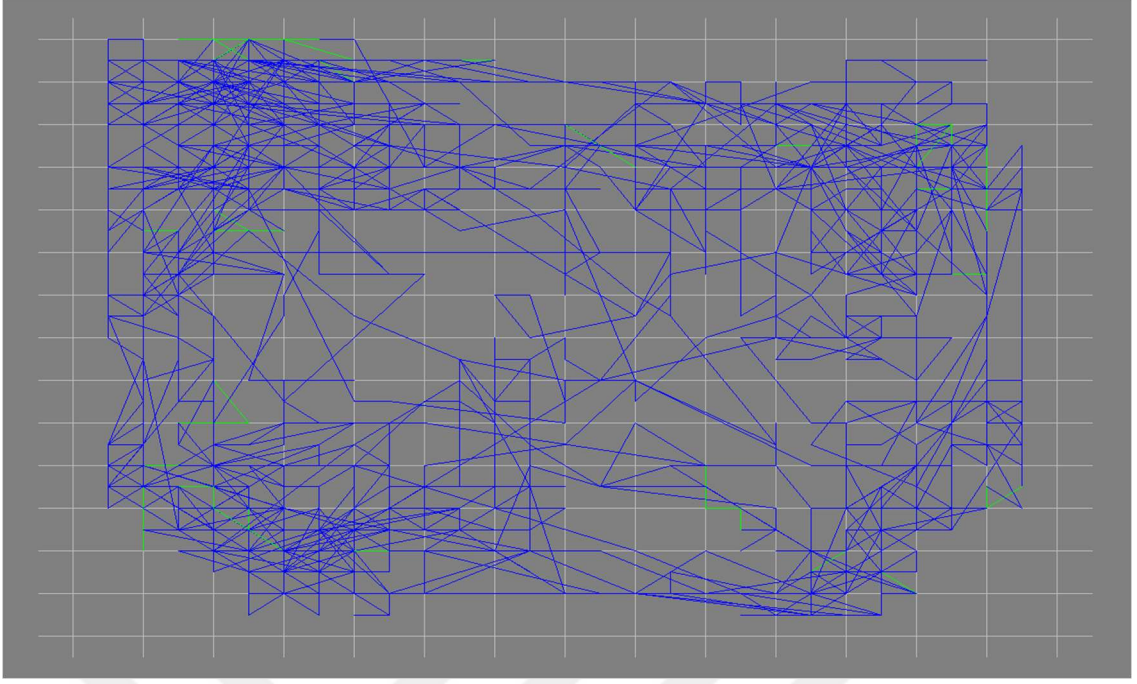
Şekil 4.5. 6-OHDA ile PH'nin indüklendiği gruba ait ambulatuvar hareket görüntüsü



Şekil 4.6. 6-OHDA ile PH'nin indüklendiği ve L-dopa ile tedavi edilmiş gruba ait ambulatuvar hareket görüntüsü



Şekil 4.7. 6-OHDA ile PH'nin indüklendiği ve seftriakson ile tedavi edilmiş gruba ait ambulatuvar hareket görüntüsü



Şekil 4.8. 6-OHDA ile PH'nin indüklediği ve östradiol ile tedavi edilmiş gruba ait ambulatuvar hareket görüntüsü

4.1.2 Apomorfinle İndüklenen Dönme Testi Bulguları

Çalışmamızda yapılan apomorfinle indüklenen dönme testi ile dejenerasyon sonucu oluşan lezyonların dopaminerjik sistem üzerindeki etkisini ve PH modeli oluşturulmuş sıçanlarda yapılan tedavinin etkinliğini değerlendirme imkanı bulunmuştur ve bu yöntemle birlikte elde edilen verilerin birbirleriyle karşılaştırmaları yapılmıştır. Yapılan dönme sayılarının ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 4.1'de verilmiştir. Bu tabloya göre kontrol grubuna göre 6-OHDA, 6-OHDA grubuna göre ise 6-OHDA + L-DOPA grubunda anlamlı sonuç elde edilmiştir.

Tablo 4.1. Apomorfinle indüklenen dönme testi sonuçları. Veriler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak gösterilmiştir. Kontrolle kıyaslandığında [#], $p<0.05$ ve 6-OHDA ile kıyaslandığında ^{*}, $p<0.05$, (n=6).

Gruplar	Rotasyon sayısı (Ortalama \pm SS)
Kontrol	0 \pm 0
6-OHDA	147.16 \pm 50.53 [#]
6-OHDA + L-dopa	53.67 \pm 5.50 [*]
6-OHDA + Seftriakson	110.51 \pm 13.09
6-OHDA + Östradiol	183.66 \pm 40.84

4.1.3 Silindir Testi

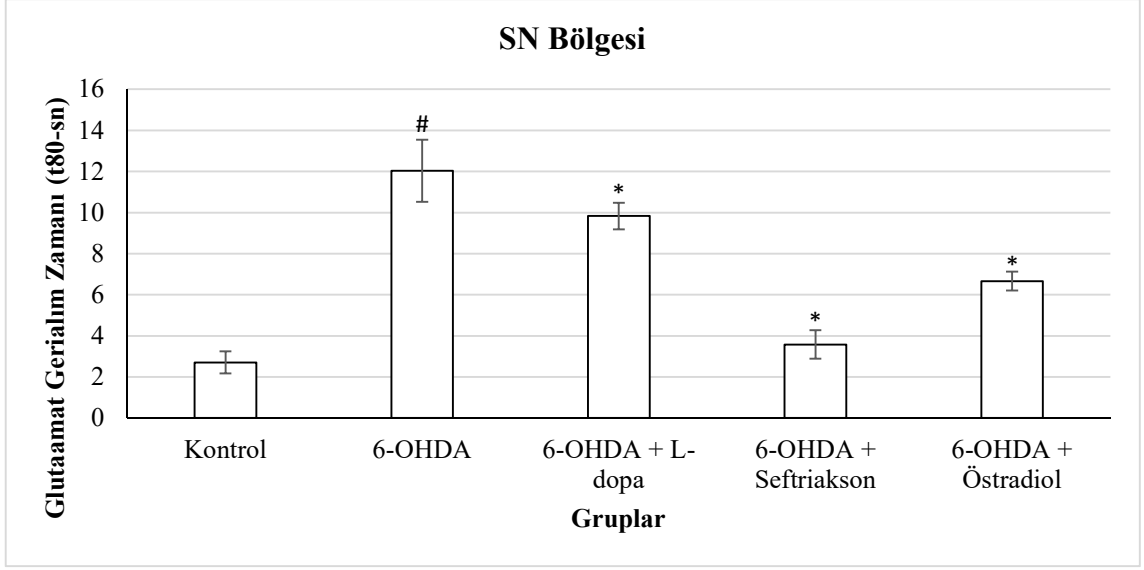
Çalışmamızda bu test vasıtasıyla 6-OHDA uygulamasıyla oluşturulmuş PH modelimizde meydana gelen dejenerasyonun ve sonrasındaki 14 günlük tedavilerin her iki ön pençenin kullanımını ne şekilde değiştirip değiştirmediği hakkında değerlendirme ve karşılaştırma yapma imkânı bulundu. Sağ, sol ve çift pençe kullanımını yüzdesel olarak hesaplanarak Tablo 4.2’de verildi. Elde edilen sonuçlar sonucunda sağ pençe ve çift pençe kullanımında kontrol grubuna göre 6-OHDA, 6-OHDA grubu ile kıyaslandığında ise 6-OHDA + L-DOPA, 6-OHDA + SEF, 6-OHDA + ÖST grupları da yine aynı şekilde sağ pençe ve çift pençe kullanımında anlamlı olarak bulunmuştur.

Tablo 4.2. Silindir testi sonuçları. Veriler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak gösterilmiştir. Kontrolle kıyaslandığında [#], $p<0.05$ ve 6-OHDA ile kıyaslandığında ^{*}, $p<0.05$, (n=6).

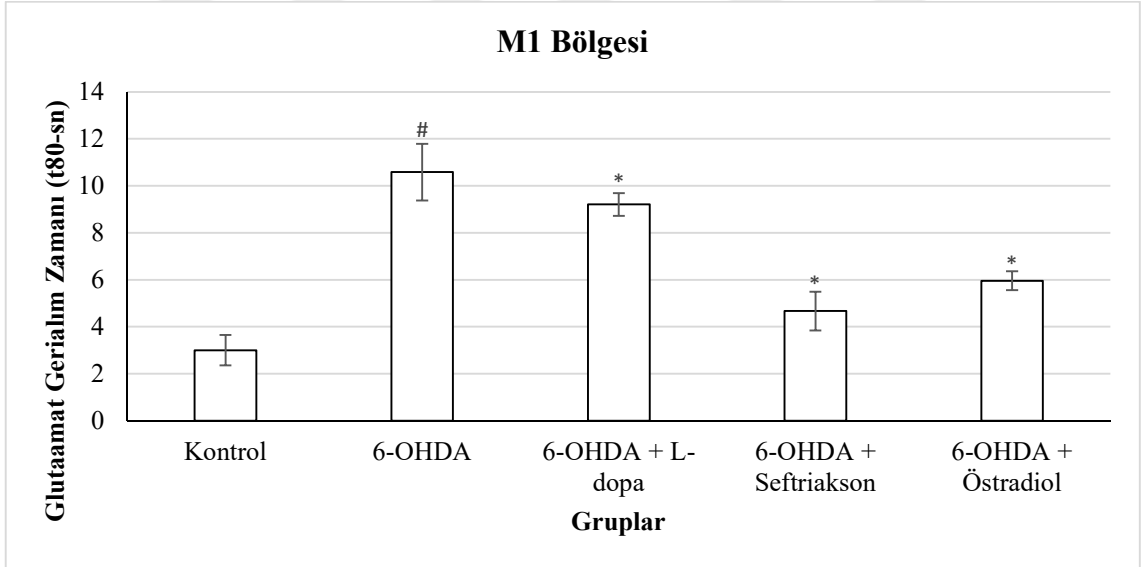
Gruplar	Sol Pençe Yüzdesi	Sağ Pençe Yüzdesi	Çift Pençe Yüzdesi
Kontrol	10.98	16.81	72.20
6-OHDA	16.67	77.78 [#]	5.56 [#]
6-OHDA + L-dopa	19.95	42.22 [*]	37.83 [*]
6-OHDA + Seftriakson	10.12	41.09 [*]	48.79 [*]
6-OHDA + Östradiol	4.60	46.39 [*]	49.01 [*]

4.2. Voltametri Bulguları

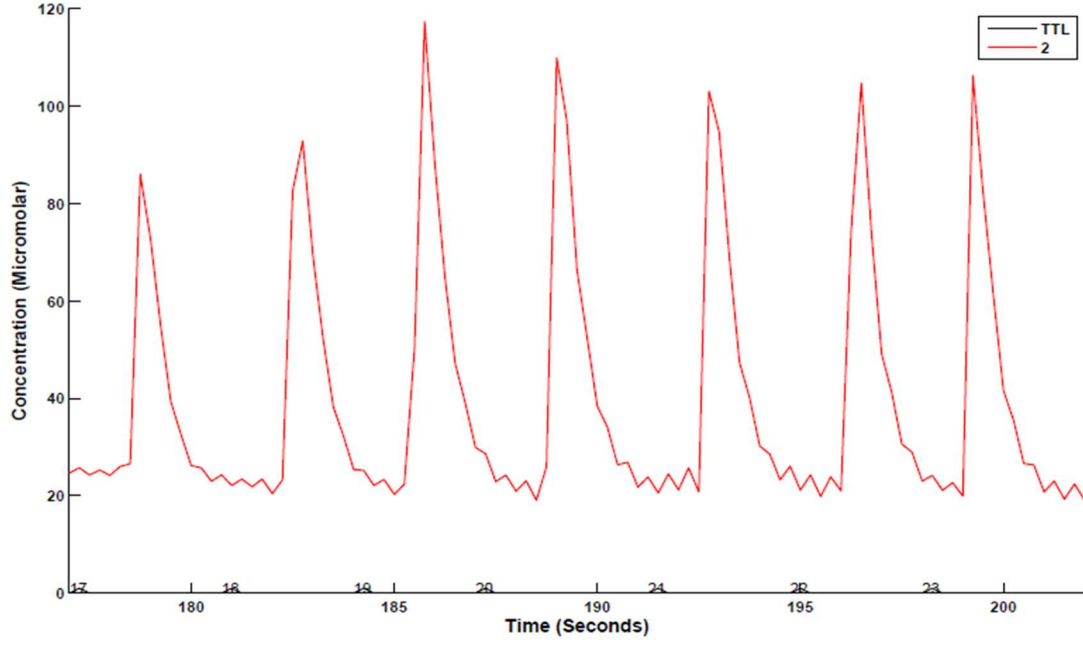
Bu deneyde glutamat geri alım süreleri (t80), PH ile indüklenen sıçanların hem SN bölgesinde hem de M1 bölgelerinde ölçüldü. 6-OHDA uygulamasından sonra, t80 süreleri, kontrol sıçanlarına kıyasla yaklaşık beş kat (12.04 ± 1.51) uzamıştır. L-dopa, seftriakson ve östradiol, 6-OHDA ile PH modeli oluşturulan hayvanlara uygulandığında, bu ajanlar SN bölgesinde farklı derecelerde iyileşme sağladı. En iyisi seftriakson (t80, 3.58 ± 0.69) olarak belirlendi (Şekil 4.9). Benzer şekilde, 6-OHDA uygulamasından sonra t80 süreleri, M1 bölgesindeki kontrol sıçanlarına kıyasla yaklaşık dört kat (10.58 ± 1.21) uzamıştır. L-dopa, seftriakson ve östradiol 6-OHDA ile PH oluşturulan hayvanlara uygulandığında, bu ajanlar farklı derecelerde iyileşme sağladı. En iyisi seftriakson (t80, 4.67 ± 0.82) olarak belirlendi (Şekil 4.10). Glutamat geri alımında ikinci etkili ajan, hem SN hem de M1 bölgelerinde östradioldü (t80, 6.67 ± 0.46 ve 5.95 ± 0.40). Yine, L-dopa tedavisi anlamlı ($p < 0.05$) t80 geri alım değerleri sağladı, (t80, 9.83 ± 0.60 ve 9.20 ± 0.87) ancak bu değerler hem SN hem de M1 bölgelerinde seftriakson ve östradiol uygulanan gruplara göre daha düşüktür (Şekil 4.9 ve 4.10).



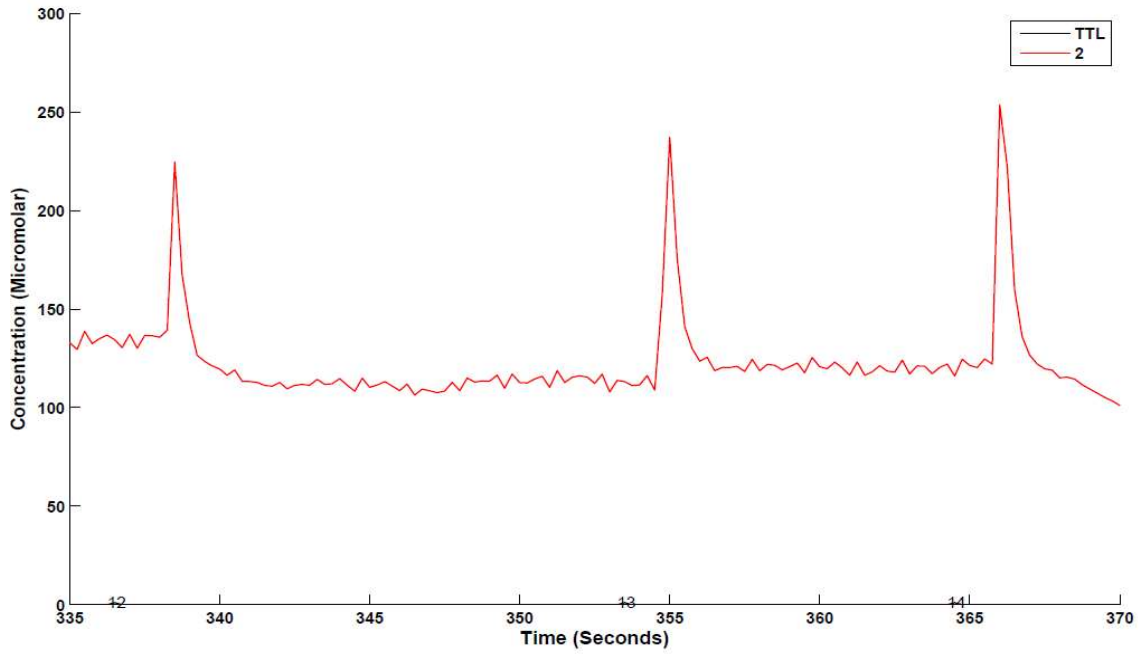
Şekil 4.9. Beynin SN bölgesine ait glutamat geri alım süreleri. Veriler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak gösterilmiştir. Kontrolle kıyaslandığında [#], $p < 0.05$ ve 6-OHDA ile kıyaslandığında ^{*}, $p < 0.05$, (n=6).



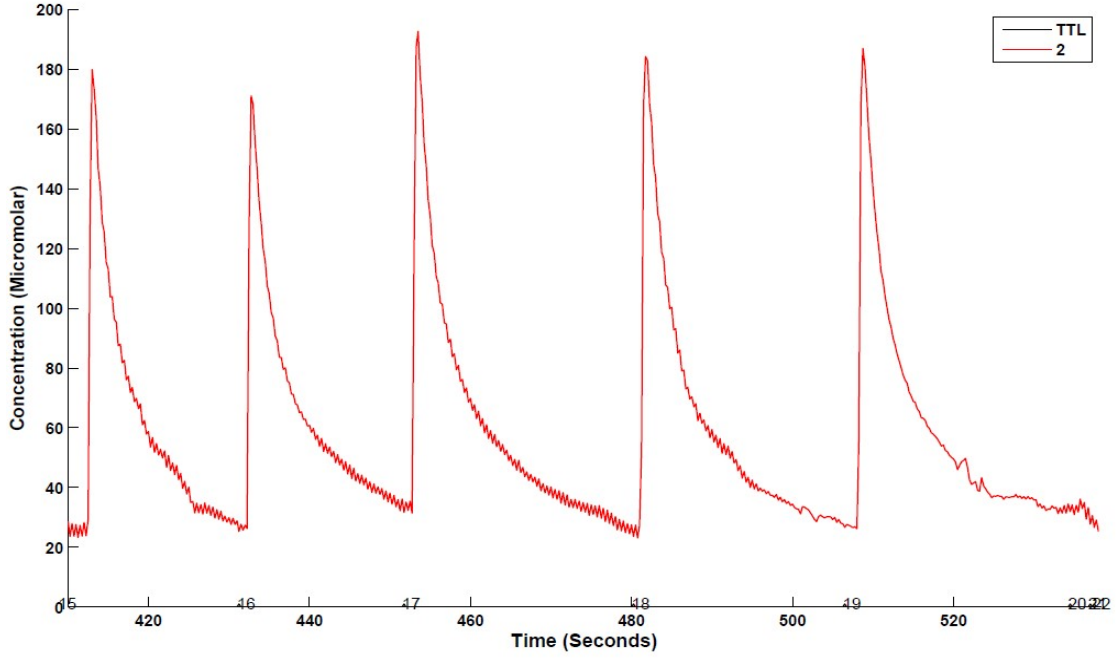
Şekil 4.10. Beynin M1 bölgesine ait glutamat geri alım süreleri. Veriler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak gösterilmiştir. Kontrolle kıyaslandığında [#], $p < 0.05$ ve 6-OHDA ile kıyaslandığında ^{*}, $p < 0.05$, (n=6).



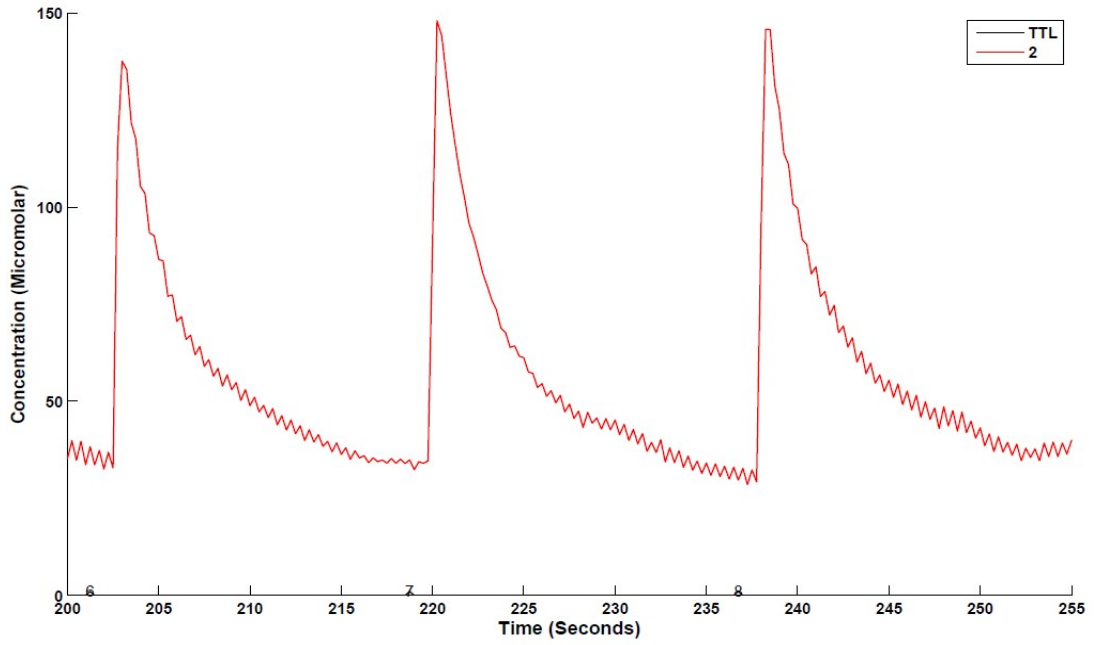
Şekil 4.11. Kontrol grubu SN bölgesine ait örnek voltametri kayıtları



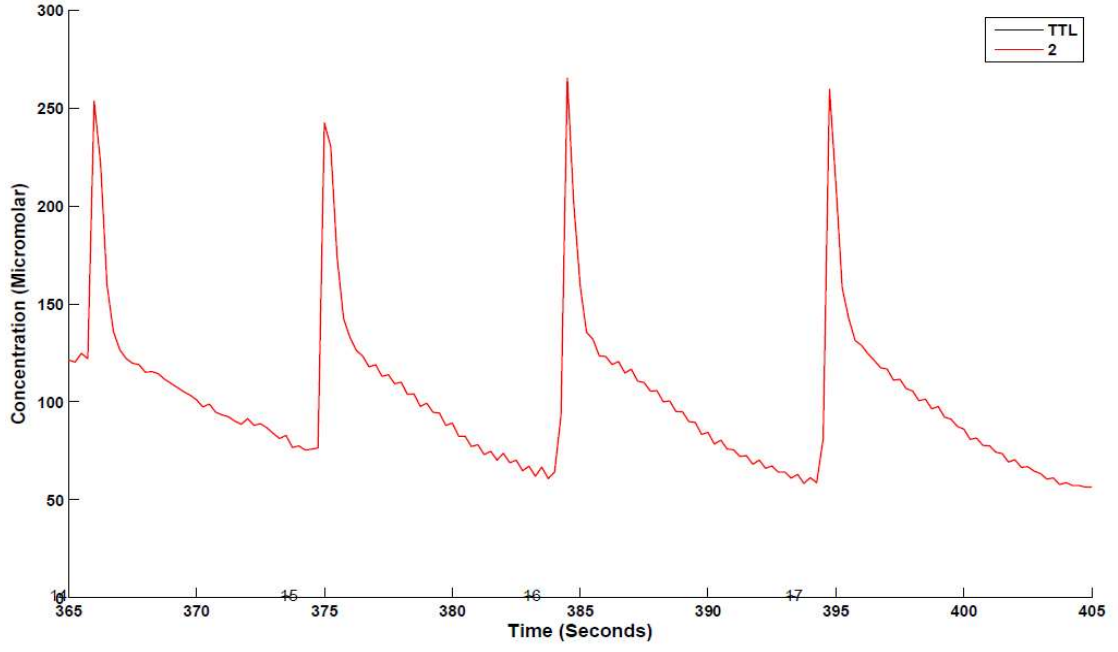
Şekil 4.12. Kontrol grubu M1 bölgesine ait örnek voltametri kayıtları



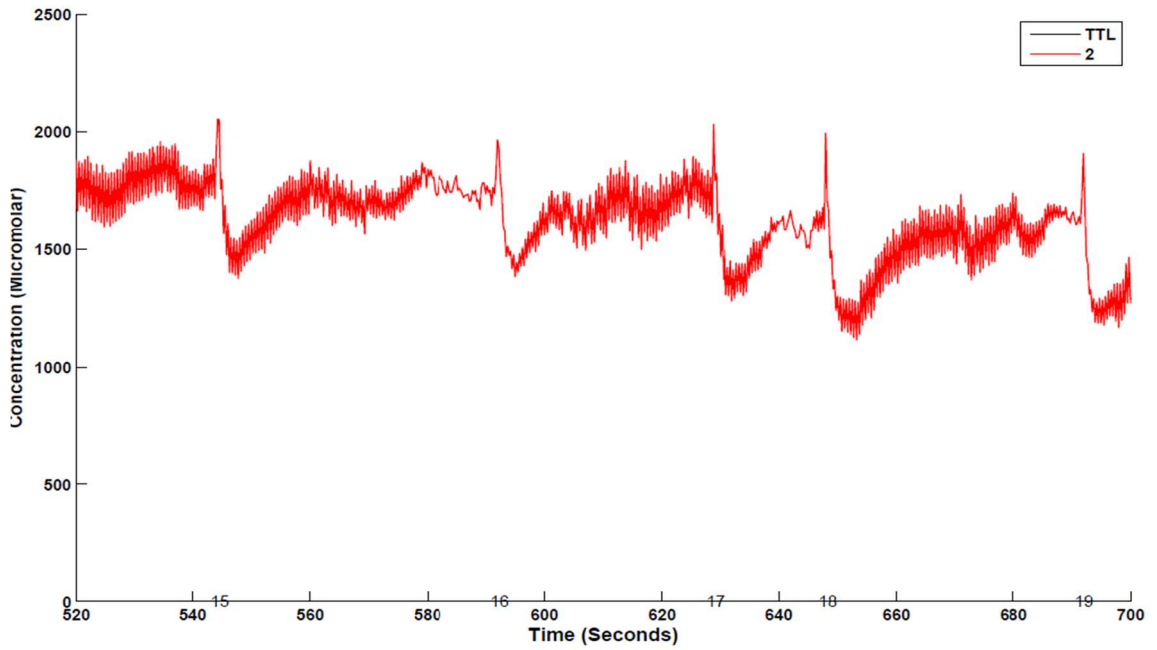
Şekil 4.13. 6-OHDA grubu SN bölgesine ait örnek voltametri kayıtları



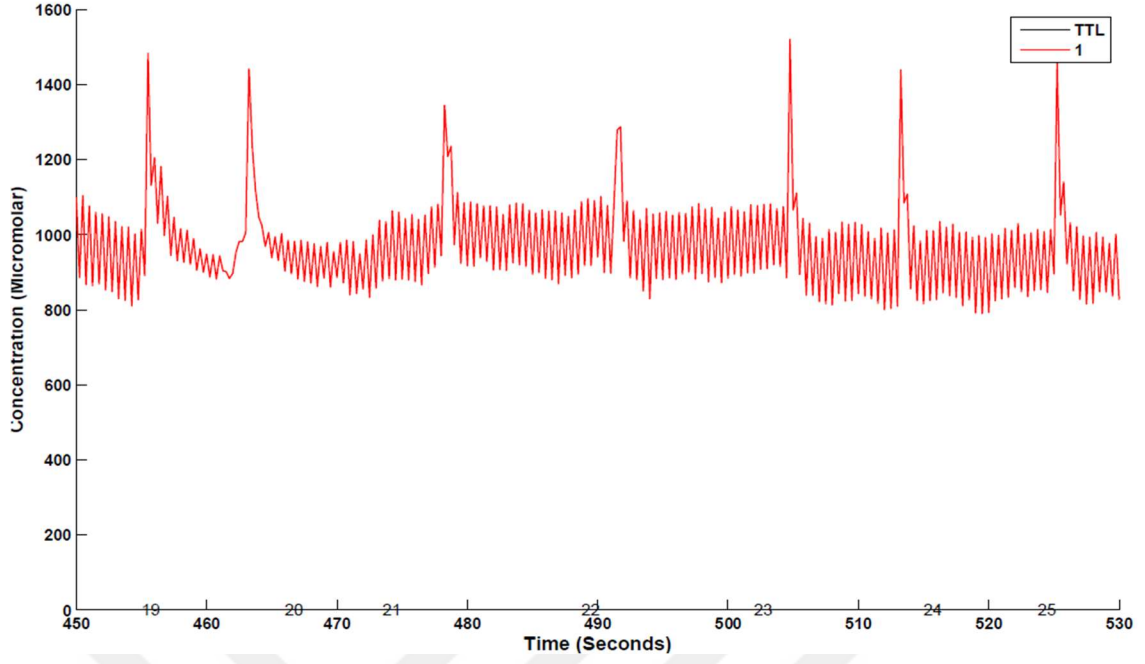
Şekil 4.14. 6-OHDA grubu M1 bölgesine ait örnek voltametri kayıtları



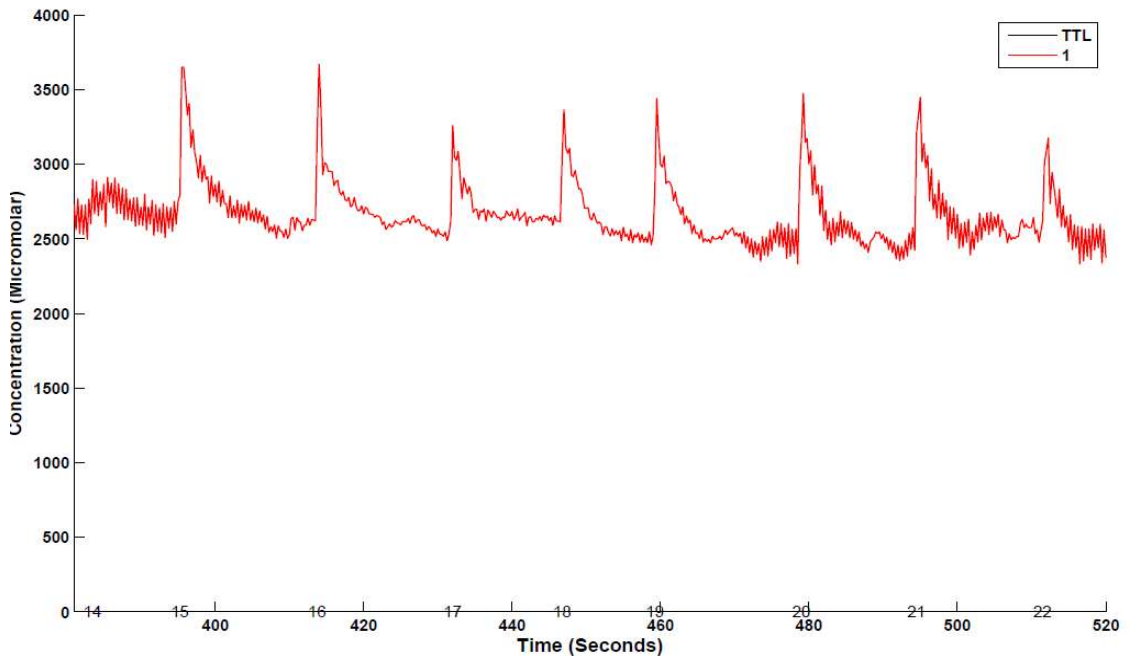
Şekil 4.15. 6-OHDA + L-DOPA grubu SN bölgesine ait örnek voltametri kayıtları



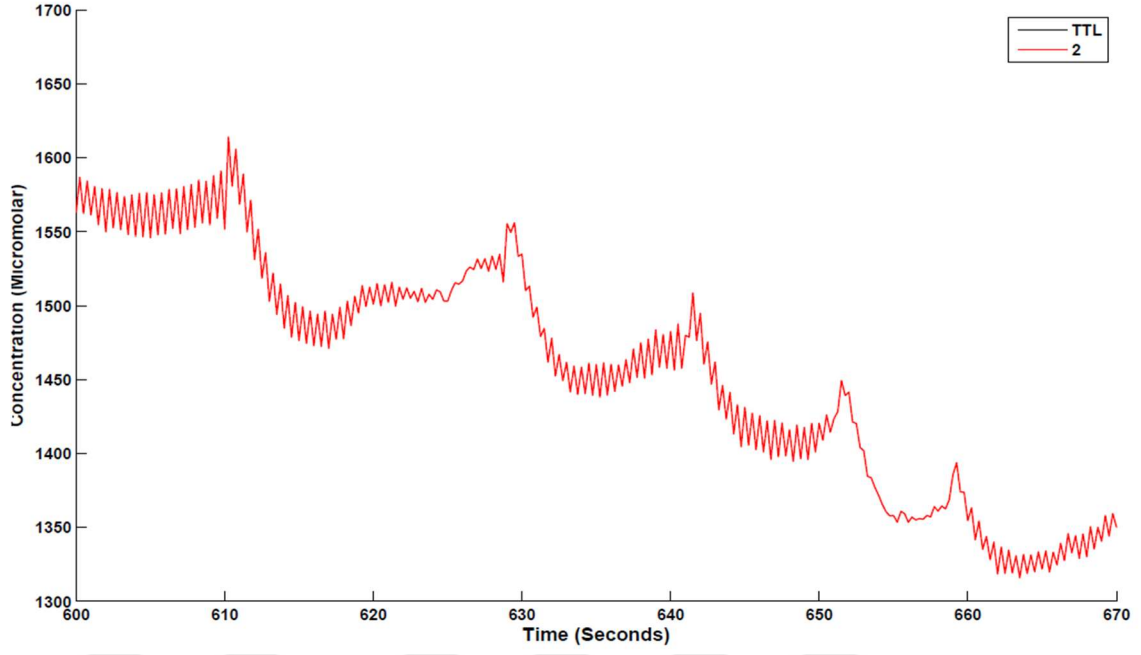
Şekil 4.16. 6-OHDA + L-DOPA grubu M1 bölgesine ait örnek voltametri kayıtları



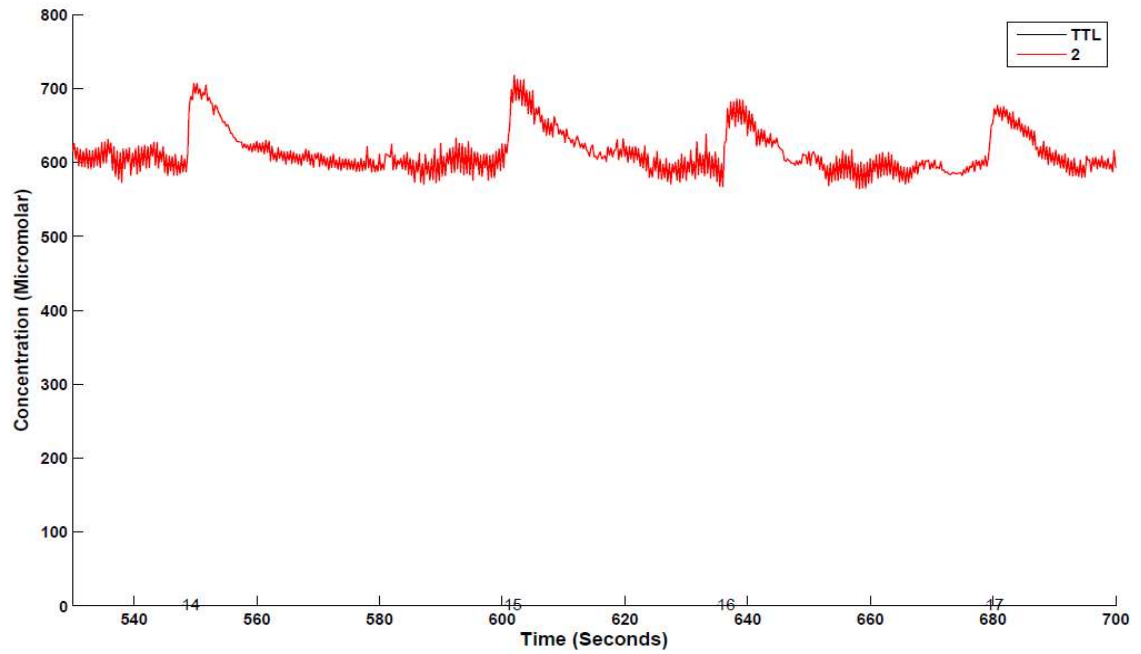
Şekil 4.17. 6-OHDA + SEF grubu SN bölgesine ait örnek voltametri kayıtları



Şekil 4.18. 6-OHDA + SEF grubu M1 bölgesine ait örnek voltametri kayıtları



Şekil 4.19. 6-OHDA + ÖST grubu SN bölgesine ait örnek voltametri kayıtları



Şekil 4.20. 6-OHDA + ÖST grubu M1 bölgesine ait örnek voltametri kayıtları

5. TARTIŞMA

Nörodejenerasyon, beyin ve omurilikte hem nöronların ölümüne hem de nöronlarda hasar ve işlev bozukluğuna neden olan bir süreci ifade eder.⁵ Nörodejeneratif hastalıkların 2040'larda en önemli ölüm nedeni olarak kanseri geride bırakacağı tahmin edilmektedir.³²⁵ Nöronlar, MSS'yi oluşturan tuğlalardır ve kendi kendilerini yeniden üretememe veya değiştirememeye ile tanımlanırlar. Böylelikle hasar tehdit ettiğinde hücre kaybı geri döndürülemez olacaktır. Bu tanım, AH, PH, Huntington hastalığı (HH), ALS ve benzeri gibi farklı patolojileri tanımlar. Bu patolojilerin oluşumunda yer alan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır; ancak, yanlış katlanmış proteinler, oksidatif stres, inflamasyon, eksitotoksisite ve nöronal kayıp gibi ortak özellikleri paylaşırlar.^{5, 326}

PH, yaygın ve karmaşık bir nörolojik hastalıktır. PH'nin ilk ayrıntılı açıklamasının yapılmasının üzerinden iki yüzyıldan fazla bir zaman geçmiştir, ancak hastalığın kavramsallaştırılması hala gelişmeye devam etmektedir. Özünde, PH, SNpc'de dopaminerjik nöronların erken dönemde belirgin ölümü ile gelişen nörodejeneratif bir hastalıktır. Bazal ganglionlarda ortaya çıkan dopamin eksikliği, klasik parkinson motor semptomları ile karakterize bir hareket bozukluğuna yol açar. PH, bazıları motor işlev bozukluğundan on yıldan fazla bir süre önce ortaya çıkan çok sayıda motor dışı semptomla da ilişkilidir. PH yönetiminin temel dayanağı, dopamin konsantrasyonlarını artıran veya doğrudan dopamin reseptörlerini uyaran ilaçlarla semptomatik tedavidir. Bununla birlikte, PH, dopamin dışındaki nörotransmitterleri ve bazal ganglia dışındaki sinir sistemi bölgelerini de içerir.¹⁸

Önceden, PH'nin esas olarak çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmekteydi, ancak araştırmalar hastalığın genetik ve çevrenin karmaşık bir

etkileşiminden geliştiğini de ortaya koymaktadır. Bu nedenle, PH artık tanı konulmadan yıllar önce başlayan, çok sayıda nöroanatomik alanı içeren, genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanan, geniş bir semptom yelpazesıyla kendini gösteren ve yavaş ilerleyen bir nörodejeneratif bozukluk olarak görülmektedir. PH'nin bu karmaşıklıklarına klinik zorluklar eşlik etmektedir. Özellikle hastalığın erken evrelerinde kesin tanıya imkân veren tanısal testler mevcut değildir. PH'nin teşhisi için altın standart, ölüm sonrası patolojik incelemede SNpc dejenerasyonu ve Lewy patolojisinin varlığı olmuştur. Lewy patolojisi, Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritleri olarak adlandırılan anormal α -sinüklein protein agregalarından oluşmaktadır. Ama Lewy patolojisi ile hastalığın patogenezi arasındaki ilişki hala tam olarak anlaşılammıştır. Hastalığın geç aşamalarında ortaya çıkan birçok engelleyici özellik için yönetim stratejileri zayıftır. Bu özellikler, dopaminerjik tedavilere yanıt vermeyen veya uzun süreli dopaminerjik ilaç kullanımının komplikasyonları olarak gelişen motor semptomların yanı sıra bir dizi motor dışı semptomu içermektedir.³¹

Nörodejenerasyon oranını azaltan veya hastalık sürecini durdurup hastalığı seyrini değiştiren tedaviler, ulaşılması zor olan ve PH'de karşılanmamış en büyük tedavi ihtiyacıdır. Mevcut tedaviler hastalığın bazı semptomlarını hafifletmesine rağmen, bu ilaçların kronik kullanımı PH'nin ilerlemesini engellemede etkili değildir ve tedavinin etkinliğini zayıflatıcı yan etkilerle ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, PH'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemekte ve bu da etkili tedavilerin geliştirilmesini engellemektedir. Fakat bununla beraber hastalığın patogenezinin anlaşılması zaman geçtikçe daha da artmakta ve tabii ki bu durumda hastalık modifikasyonu için potansiyel hedefleri belirlemeye yardımcı olmaktadır. Bizim de bu çalışmamızda amaçladığımız PH'nin etiyolojisi hakkında yeni hedefler bulmak ve tedavisi için çeşitli yöntemler geliştirmeye çalışmaktır.

Glutamat MSS'nin en önemli nörotransmitterlerinden biri olup, memeli beyindeki nöronların % 50'si, glutamatu nörotransmitter olarak kullanmaktadır.¹⁷¹ Glutamat, memeli MSS'indeki hızlı uyarıcı sinapsların büyük çoğunluğunun ileticisidir ve nöron gelişimi, sinir iletimi, sinaptik plastisite gibi çok çeşitli beyin fonksiyonlarında önemli bir rol oynar.^{168, 169} MSS'deki bir sürü işlevselliğinin yanında glutamat, nörotoksisiteye de neden olabilir. Bu olay glutamat reseptörlerinin aşırı glutamaterjik uyarımı yoluyla gerçekleşir ve MSS'deki eksitotoksik etkilere aracılık eder.³²⁷⁻³²⁹ Önceki çalışmalar, bu eksitotoksisitenin PH patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bu eksitotoksisite, dopaminerjik nöronların ölümüne neden olabilir ve bu da hareket bozukluklarına ve bilişsel yetersizliğe yol açabilir.³³⁰

Bazal ganglionlarda (BG) dopamin üreten hücrelerin kaybı, PH sebepleri incelendiğinde, sorumlu tutulan anahtar özelliklerden biri olarak kabul edilmektedir. Birkaç yeni bulgu, dopamin desteğinin insanlarda veya hayvanlarda dopaminerjik nöronlar için zamanla sitoproteksiyon sağlayamadığını ortaya koymuştur. İlginç bir şekilde, BG'de hücre dışı glutamat artışı ve glutamaterjik reseptörlerin hiperaktivasyonunun, hücre içi yolaklar ve hücreden hücreye etkileşimlerle ilgili kritik bir olaylar zincirini aktive ederek nöronal ölümü indüklediği gösterilmiştir.³³¹ Buna ek olarak elde edilen veriler, glutamatın neden olduğu eksitotoksisitenin dopaminerjik nöron kaybının ana sebebi olabileceğini düşündürmekte ve bu nedenle anormal glutamat miktarında PH'de nörodejenerasyona pozitif yönde etki edebileceği ihtimali düşünülmektedir.¹⁹³ Bütün bu sonuçlar ele alındığında, glutamat reseptörlerinin antagonize edilmesi ya da glutamat taşıyıcılarının aktivasyonun artırılması ile gerçekleşen eksitator uyarıların hafifletilmesi yeni tedavi stratejileri hazırlanmasında bir yol gösterici olarak karşımıza çıkar.

SN, bazal ganglion devresinin bir parçası olarak motor hareketini ve ödül fonksiyonlarını modüle etmede kritik bir role sahip olan orta beyin dopaminerjik nukleusudur. SN'den putamenlere nigrostriatal yol adı verilen projeksiyonlar, PH'de görülen motor defisitlerde kritik rol oynamaktadır.³³² Bu dopaminerjik nöral projeksiyonlar, SN'yi medial ön beyin demeti yoluyla terk eder ve BG boyunca, özellikle putamende birden fazla nöronal popülasyonda sinapslar oluşturur. BG'ler, istemli hareket, bilişsel planlama, duygular ve ödül işlevleri ve hatta biliş ve öğrenmeye kadar değişen işlevleri hafifleten ve kontrol eden, birbirine bağlı subkortikal çekirdeklerin bir grubudur. Substantia nigra, klasik olarak bazal ganglion devresine birincil girdi ve bu işlevler için kritik bir unsur olarak kabul edilir. Bu subkortikal çekirdekler felç sırasında veya nörodejenerasyon sırasında hasar gördüğünde, PH, Huntington hastalığı, Tourette sendromu, şizofreni, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk dahil olmak üzere çok sayıda nörolojik durum ortaya çıkabilir.³³³

M1 bölgesinin hem hareketlerin hazırlanmasında hem de uygulanmasında rol oynadığı bilinmektedir.³³⁴ M1, central sulkusun ön kıyısında yer alır ve ana rolü, vücut parçalarının hareketini kontrol etmektir. M1 ayrıca, hareketi gerçekleştirme parametrelerini basitçe kontrol etmekten başka bazı yönlerden de sensörimotor dönüşüme katılmıştır.³³⁵ M1 nöronları iyi karakterize edilmiş bir glutamaterjik / GABAerjik sinir devresi oluşturur ve motor deneyimi omurga morfolojisini ve sinaptik iletimin etkinliğini değiştirebilir.³³⁶ M1 işlev bozukluğunun, PH ile ilişkili istemli hareket bozukluklarında merkezi bir rol oynadığı uzun süredir düşünülmektedir.^{337, 338} Kortikospinal projeksiyonların ana kaynağı olarak M1, istemli hareketin oluşturulması için gereklidir.^{339, 340} Ek olarak M1, bazal gangliyon-talamokortikal projeksiyonlar için önemli bir sonlandırma bölgesidir.^{341, 342} Bu nedenle M1, parkinsonizm ile ilişkili olduğu bilinen anormal BG aktivitesinin anormal motor komutlara çevrildiği ve bunun

sonucunda bozulmuş hareket başlangıcı (akinezi), yavaşlık (bradikinezi) ve hipometri gibi belirtilerle sonuçlanan bir bölge olabilir.³⁴³⁻³⁴⁸ Bu yüzden, bu çalışmada, glutamat salınımı ve geri alım dinamiklerindeki değişiklikler ilk kez SN ve M1 bölgelerinde araştırılmıştır.

Bugüne kadar yapılan PH çalışmalarında birçok hayvan modeli kullanılmıştır. Bu hayvan modelleri arasında günümüzde en çok kullanılanları ise toksik modellerdir. Şu anda mevcut olan PH'nin farklı nörotoksin bazlı hayvan modelleri arasında, 6-OHDA ve MPTP modelleri en yaygın olarak kullanılan modellerdir. Bunlar motor semptomları tedavi etmeyi ve bu hastalıkta meydana gelen BG'lerdeki değişiklikleri incelemeyi amaçlayan terapötik stratejilerin geliştirilmesi için faydalı modeller olarak onaylanmıştır.²⁷³

Biz çalışmamızda deneysel PH modeli oluşturmak için 6-OHDA'yı kullandık. Çünkü 6-OHDA'nın MPTP'ye göre bizim çalışmamız için çok daha fazla üstün yanı bulunmaktadır. İlk olarak MPTP ile oluşturulan modeller genellikle fare ve insan olmayan primatlar için uygundur çünkü sıçanlar MPTP'nin orta düzeylerine direnç gösterirken yüksek dozlarında ise sıçanların ölüm oranı artar.²⁴⁵ Fakat 6-OHDA ile oluşturulan modellerde böyle bir durum söz konusu değildir. Aksine 6-OHDA modeli en iyi şekilde sıçanlarda oluşturulur çünkü sıçanlar diğer hayvanların aksine 6-OHDA'ya çok daha duyarlıdır.²⁶⁹⁻²⁷² MPTP ile oluşturulan dopaminerjik dejenerasyonun neden olduğu motor eksiklikler enjeksiyondan birkaç gün içinde düzelebilmekte bu da davranışsal çalışmaların sürelerinde sınırlamalara neden olmaktadır.²⁴⁹ Ayrıca MPTP ile muamele edilmiş farelere dopaminomimetik ajanlar verilmesinin, stereotipler, artmış genel aktivite veya hiç etki olmaması gibi birçok değişken davranışsal belirtileri indüklediği açıklanmıştır.²⁴⁹ Oysa 6-OHDA ile oluşturulan PH modellerinde sıklıkla görülen motor düzeydeki semptomlar, potansiyel müdahalelerin prelinik bir değerlendirme

yapılabilmesinde büyük katkı verecek geniş bir davranış testleri dizisi geliştirilmesini sağlamıştır. Bu testler, PH'ye göre sensorimotor eksikliklerin farklı yönlerinin ve hem de tedaviyle alakalı birtakım komplikasyonların incelenmesine olanak sağlar.²³⁶ 6-OHDA ile oluşan lezyon sayesinde, unilateral lezyonları olan ratlarda rahat bir şekilde değerlendirilebilen hipokinetik bozukluklar, sensörimotor ihmal, yürüme problemi ve postüral anormallikler ortaya çıkar. Tek taraflı bir 6-OHDA dejenerasyonu, postural asimetrisi ve kontralateral sensörimotor eksiklikleri içeren bir hemiparkinson sendromu oluşturur.^{251, 304, 305} Sensorimotor asimetrinin oluşması değerlendirme açısından bazı avantajlar sunar. İlk olarak hayvanlar dopamin lezyonlarının oluşumunun tamamlanmasına kadar hayatta kalırlar²⁵¹ ve bu sayede de PH'nin tüm aşamalarını taklit etme imkânları olmuş olur.

MPTP modeli yapılırken enjeksiyon i.p olarak verilebilir ve bu daha kolay enjeksiyon şeklidir. Fakat 6-OHDA kan-beyin engelini geçemediği için direk olarak stereotaksik yöntemlerle SN, MFB veya striatuma enjekte edilmelidir.²⁷⁴ Bu bir dezavantaj gibi görülse de tecrübeli ellerde tölere edilebilecek boyuttadır.

6-OHDA'nın model oluşturmada kullanılmasına ek olarak; PH patogenezinde de nörotoksik bir ajan olabileceği düşünülmektedir. Bunun nedeni ise yapılan bazı çalışmalarda PH olmuş sıçanların ve insanların beyinlerinde ve idrarlarında 6-OHDA maddesine rastlanılmış olmasındandır.²⁷⁹⁻²⁸¹ Ayrıca 6-OHDA parkinsonun birçok biyokimyasal özelliğini de taklit etmektedir.^{284, 286} Bunun yanında L-Dopa gibi klasik PH tedavisinin mekanizmasını ve oluşan etkilerini incelemek amacıyla 6-OHDA modeli başarılı bir şekilde kullanılmıştır.²⁹⁴

6-OHDA'nın çalışmamızda yer alan glutamat ile de birçok bağlantısı vardır. Mesela, bazal gangliyondaki glutamaterjik iletim, 6-OHDA nedeni ile fazla lezyon

oluşmuş ratlarda anlamlı düzeylerde artışa neden olmuştur.^{278, 291, 292} Bunun yanında 6-OHDA ile indüklenen PH modelinde, bozulmuş glutamat alımı ve azalmış GLT-1 ekspresyonu gözlemlenebilmektedir. Ek olarak, GLAST-1 protein ekspresyonu, striatumun 6-OHDA ile indüklenen lezyonunu takiben iki hafta sonra anlamlı ve belirgin şekilde azalmıştır.³⁴⁹

İnsanlarda bulunan EAAT, glutamat sinyallemesinin çabuk bir şekilde sonlandırılmasında ve ekstraselüler ortamdaki glutamat seviyelerinin korunmasında birincil görev üstlenir.¹⁹¹ Artan kanıtlar, EAAT ekspresyonunun PH hastalarında ve hayvan modellerinde azaldığını göstermektedir.^{349, 350} İn vitro çalışmalar EAAT inhibitörlerinin eksitotoksisite eşiğini düşürerek dopaminerjik nöronlar üzerinde toksik etkiler yarattığını göstermiştir.³⁵¹ GLT-1 (EAAT2) esas olarak merkezi sinir sistemindeki glutamat alımından sorumlu olduğundan, artan kanıtlar PH'de GLT-1'in rolünü göstermektedir.^{349, 352} GLT-1 inhibitörünün kullanılması, glutamat geri alımını bloke eder ve fosforile tirozin hidroksilaz ekspresyonunu ve dopamin sentezini azaltır.³⁵² Ayrıca, dopamin denervasyonu GLT-1'deki modülasyonları tetikleyebilir.³⁵³ Bu nedenle, bu sonuçlar GLT-1 disfonksiyonunun PH ilerlemesinde bir rol oynadığını göstermektedir. PH'de GLT-1'in rolünü daha fazla araştırmak için, yakın zamanda Assous ve arkadaşları glutamat taşıyıcı PDC'nin (L-trans-pirolidin-2,4-dikarboksilat) inhibitörünü sıçanların tek taraflı SNpc'sine enjekte etmek için kullandı. SNpc ve striatumda dopamin nöronlarının ölümünü ve akson distrofisini buldular. Dopamin nöron kaybı % 50'yi aştığında, sıçanlarda motor bozukluk ortaya çıkmıştır.³⁵⁴ Bu çalışma, glutamat taşıyıcı inhibitörü kullanılarak azalmış glutamat geri alımının dopamin nöronunun ölümüne ve ilerleyen parkinsonizm semptomlarına yol açtığını doğrulamaktadır ve bu, glutamat taşıyıcısının azalmış fonksiyonunun PH ile ilişkili olduğunu destekleyen sağlam bir kanıt olmuştur.

Beyinde *in vivo* olarak glutamat düzeylerini ölçmek amacıyla iki yöntem kullanılmaktadır. Bunlar mikrodiyaliz ve voltametridir. Biz glutamat geri alım sürelerini belirlemek için çalışmamızda voltametri yöntemini tercih ettik.

Yaygın bir şekilde mikrodiyaliz yöntemi kullanılmasına rağmen, yapılan birçok araştırma, problemlerin ilgili dokular üzerinde olumsuz etkileri olduğunu vurgulamaktadır. Yaklaşık 300 µm çapında olan problemler, kılcak kan damarlarına (8-10 µm) ve hücrelere (glia ve nöronlar, 5-100 µm) göre hayli büyüktür. Bu durum problemlerin yerleştirilmesi esnasında dokuya zarar verebileceği kaygısına neden olmuştur. Işık ve elektron mikroskopileriyle yapılan histokimyasal analizler sonucunda nörotransmitter ölçümlerindeki meydana gelen dengesizliğin, mikrodiyaliz problemlerinin yerleştirildiği bölgedeki dokularda oluşan travmatik hasar ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.^{355, 356} Mikrodiyaliz problemleri ile oluşan beyindeki travmatik hasarlardan sonra saatler, günler ve haftalar süren ardışık aşamalarda ortaya çıkan, yabancı cisim reaksiyonu olarak bilinen bir dizi olay da başlar.

Mikrodiyaliz, pikomolar seviyelerde ölçüme elverişli olması sebebiyle voltametrik ölçümden üstün olduğu düşünülse de 20-50 nM'dan yüksek konsantrasyonlara sahip nörotransmitterlerin ölçümünde bir avantaj sağlamamaktadır. Sonuçların, problemin yerleştirilmesinden sonra geçen süreyle ilişkili olduğu düşüncesi yaygın olarak kabul edilmiştir. Mikrodiyaliz yöntemiyle yapılan bütün deney protokollerinde, deneye başlamadan önce, problemin yerleştirilmesinden sonra ve her ölçümün ardından bir bekleme süresi vardır.³⁵⁶⁻³⁵⁸ Mikrodiyalizin bir numuneyi analiz edebilme süresi 1-20 dakikadır.

Voltametri yönteminde platin mikroelektrotlar kullanılır ve kimyasal değişikliklerin çabuk bir şekilde ölçümüne imkân sağladıklarından dolayı ideal kimyasal

sensörler olarak kabul edilirler. Bu olay diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında zamansal çözünürlük yönüyle çok daha üstündür. Sinaptik boşluğa saniyeler içinde salınıp geri alınan glutamat gibi nörotransmitter maddeler ile ilgili daha iyi bilgi elde etmek amacıyla bu şekilde bir tekniğin kullanılması gerekmektedir. Bu mikroelektrotlar yüksek hassasiyete ve seçiciliğe sahiptir bu sayede düşük analit konsantrasyonlarının bile belirlenmesine izin verirler. Günümüzde önemi gittikçe artan ve hızla gelişen yöntemlerinden biri olan *in vivo* voltametri, nörotransmitter analizine mikroelektrotlar vasıtasıyla izin vermekte ve yapılan iplantasyon sonrası dokularda herhangi bir hasara da neden olmamaktadır. Bununla birlikte prob boyutunun daha küçük olması tek bir beyin bölgesinden kayıt alınabilmesini ve mikrodijalize göre daha spesifik beyin bölgelerine erişilebilmesini sağlamaktadır. En yenilikçi yöntemlerden biri olan *in vivo* voltametri, saniye bazlı ve daha detaylı veri akışına imkân sağlaması nedeniyle başta nörodejenerasyondan kaynaklı beyin hastalıkları olmak üzere, tüm SSS hastalıklarının nörotransmitter düzeylerinin analizinde kullanılır. Elektrotlar üzerine kaplanan kimyasal bariyerler istenilen seçiciliği sağlayarak beyinde yalnızca istediğimiz nörotransmitterden ölçüm yapmamıza imkân vermektedir. Biz de bu çalışmada sağlıklı ölçümler elde etmek ve mikroelektrot üzerinde bulunan okuyucu bölgelerinin aynı beyin bölgesinde yer almasını sağlamak amacıyla PH ile ilgili olan M1 ve SN bölgeleri için belirlenen koordinatları bu bölgelerin en orta kısımlarına gelecek şekilde belirledik.

Seftriakson gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etki gösteren geniş spektrumlu bir β -laktam antibiyotiktir. Antibiyotik etkisinden başka seftriakson ile ilgili yapılan nörolojik çalışmalarda seftriaksonun GLT-1 ekspresyonunu artırdığını ve sinaptik yarıktaki glutamat konsantrasyonlarını azalttığını göstermiştir.^{203, 359} Seftriakson ayrıca GLT-1'i artırarak SN'den striatuma yansıyan dopaminerjik nöronların ölümünü azaltır ve hareket bozukluklarını ve PH modellerinde bozulmayı azaltabilir.³⁶⁰ Bununla

birlikte, mevcut literatür, EAAT'lerin ekspresyon seviyelerinde artışları belirtirken, bu kayıtların hiçbiri, *in vivo* koşullar altında glutamatın yeniden alımına ilişkin herhangi bir bilgi sağlamaz. Çalışmamızda, glutamat geri alım sürelerinin (t80 değerleri) kontrollere göre 6-OHDA grubunun SN ve M1 bölgelerinde yaklaşık dört ila beş kat uzadığını gözlemledik. Kontrol grubumuzda t80 süreleri SN bölgesinde (2.70 ± 0.58) sn iken M1 bölgesinde (3.00 ± 0.72) sn olarak bulunmuştur. SN bölgesinde t80 süreleri 6-OHDA uygulamasından sonra (12.04 ± 1.51) sn olmuşken, M1 bölgesinde de (10.58 ± 1.21) sn olmuştur. L-Dopa, seftriakson ve östradiol ile tedaviden sonra, her iki bölgede de glutamat geri alım süresi farklı derecelerde düzelmiş ve sıralama seftriakson > östradiol > L-Dopa şeklinde oluşmuştur. SN bölgesinde t80 süreleri seftriaksonda (3.58 ± 0.69) sn, östradiolde (6.67 ± 0.46) sn ve L-Dopada ise (9.83 ± 0.60) sn olarak bulunmuştur. M1 bölgesinde ise t80 süreleri seftriaksonda (4.67 ± 0.82) sn, östradiolde (5.95 ± 0.40) sn ve L-Dopada (9.20 ± 0.87) sn olarak bulunmuştur. PH'de seftriakson ve diğer ilaçlarla davranışsal bozuklukların ve bilişsel eksikliklerin hafifletilmesi, EAAT'lerle yakından ilişkilidir, çünkü EAAT'lerin insanlarda ve hayvan modellerinde öğrenme, hafıza ve motor fonksiyonun modüle edilmesine katıldığı bildirilmiştir.^{361, 362}

Östrojenler, çoğunlukla yumurtalıklar olmak üzere yağ hücreleri ve böbrek üstü bezleri tarafından üretilen ve başlangıçta ikincil cinsiyet özelliklerinin ortaya çıkmasında ve üreme fonksiyonunun gelişimi ile alakalı steroid yapılarıdır; fakat östrojenlerin beyin ile beraber birçok organ sistemi üzerinde etkisi bulunmaktadır.²¹³ E2 fizyolojik konsantrasyonlarının AH ve PH gibi bazı nörodejeneratif hastalıklarda nöroprotektif etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.³⁶³ E2, hem ER'ye bağımlı hem de ER'den bağımsız mekanizmalar yoluyla nöroprotektif etkiler üretir.³⁶⁴ Östrojen, dopamin salınımı arttırmasıyla birlikte dopaminin astrositler tarafından geri alımını inhibe ederek de motor davranışta düzelmelere sebep olur.²³⁰ ER, deneysel otoimmün ensefalomyelitte

astrositlerin E2 ile indüklenen korumasından sorumlu gibi görünmektedir.³⁶⁵ E2 ile muameleden sonra, astrositler dönüştürücü büyüme faktörü-alfa (TGF- α) ve TGF-1'in ekspresyonunu artırır.³⁶⁶ E2, astroglial glutamat taşıyıcıları GLAST ve GLT-1'in ekspresyonunu artırarak hücre dışı glutamat seviyelerini düşürür.³⁶⁷ Sonuçlarımız, östradiolün hem SN hem de M1 bölgelerinde glutamat geri alım aktivitesini ikiye katladığını gösterdi. Ancak, östradiol aktivitesi seftriaksonunkinden daha zayıftı. Bulgularımıza destek olarak, yapılan bir çalışmada EAAT ekspresyon seviyesinin östradiol tedavisinden sonra % 50 arttığı bildirilmiştir.³⁶⁷ Ayrıca seftriakson, EAAT ekspresyonunda % 400 artışa neden olmuştur.²⁰³ Bu konuda, yaptığımız çalışma, EAAT seviyesindeki bu değişiklikleri fonksiyonel yanıtı inceleyen ilk çalışma olmuştur. Hem seftriakson hem de östradiol için beyin farklı bölgelerinden elde edilen glutamat geri alım sonuçlarımız, *in vivo* voltametri tekniği kullanılarak ilk kez EAAT'lerin ekspresyon seviyeleri ile glutamatın yeniden alım süresi arasındaki korelasyonu açıkça göstermiştir.

L-Dopa günümüzde hala PH tedavisinde en etkili ve altın standart ilaç kabul edilir.³⁶⁸ Fakat L-Dopa uzun süre kullanıldığında hastalar önce etki süresinin kısılmasına bağlı bir dozun etkisinin diğer dozu yakalayamadığı (doz sonu fenomeni = "wearing off") dönemler, devamında ise umulmadık zamanlarda iyi ("on") ve kötü ("off") oldukları "on-off" fenomeni gibi etkinlik dalgalanmaları yaşarlar. Tedavinin ileriki zamanlarında meydana gelen motor komplikasyonlar arasında diskineziler de önemli bir yere sahiptir. Önceden yapılmış bir çalışmanın sonucuna göre levodopa tedavisinden 4–6 yıl sonra hastaların yaklaşık %40'nda motor dalgalanma ve diskinezi sıklıkla görülmüştür.³⁶⁹ Dopamin agonistleri ile karşılaştırmalı çalışmalarda ve analizlerde L-Dopa tedavisine erken başlanan hastalarda "wearing off" (doz sonu kötüleşmesi), diskinezi, distoni ve "on"- "off" fenomeni gibi motor komplikasyonların daha sık görüldüğü bulunmuştur.³⁷⁰ Diskinezinin gelişmesi için neden olan risk faktörleri arasında genç yaş, uzun hastalık

süresi ve uzun süre L-Dopa kullanımını bulunmaktadır.³⁷¹ Yazının üst kısmında bahsedilen L-Dopanin uzun dönemde bu kadar olumsuz etkisi yüzünden biz de çalışmamızda L-Dopaya gerek kalmadan PH'nin erken evresinde faydalı olduğunu düşündüğümüz ilaçların yeni tedavi stratejisi olarak kullanılabilir olup olmadığını denedik. Ama aynı zamanda L-Dopayı da çalışmamızda kullandık. Çünkü L-Dopa günümüzde halen en temel PH ilacıdır ve bu bakımdan bizim çalışmamızda standart kontrol grubu olarak karşılaştırma amaçlı kullanılmıştır. Yani L-Dopanin PH'nin erken evrelerinde gösterdiği faydalı etkileri diğer ilaçlarımızın da farklı mekanizmalarla da olsa gösterip gösteremediğini araştırıp birbirleriyle olan karşılaştırmalarını yaptık. Bunun yanında L-Dopanin glutamatın geri alım süresi üzerine etkisi var mı bunu öğrenmek istedik. Çünkü yapılan bazı çalışmalarda alınan sonuçlara göre 6-OHDA ile lezyon oluşturulmuş sıçanlarda kronik L-Dopa tedavisi sonrasında ilginç bir şekilde hem hücre dışı glutamat miktarı artarken aynı zamanda GLT-1 ekspresyonu da artmıştır.²⁹⁷ Bu GLT-1 artışının ise astrositler tarafından, glutamatın neden olabileceği nörotoksik etkilere karşı bir koruma oluşturmak amacıyla yapıldığı düşünülmektedir.³⁷² Biz de çalışmamızda bu birbirine zıt iki olayın hangi yönde daha fazla meydana geldiğini bulmaya çalıştık. Yaptığımız voltametri deneyleri sonucunda PH modeli oluşturulmuş sıçanlara göre L-Dopanin glutamat geri alım süresini bir miktar da olsa iyileştirdiğini bulduk. Böylece mevcut çalışmamız sayesinde ilk kez dopaminin PH üzerinde oluşturduğu faydalı etkinin kısmen de olsa glutamatın ortamdan uzaklaştırılmasından kaynaklandığını ortaya koymuş olduk.

Yakın tarihli bir çalışmada, striatal nöronlarda değişmiş glutamaterjik sinyal ile dopamin sekresyonundaki değişikliklerin ve sinyallemenin, kortikostriatal devrede ve anormal motor korteks aktivitesinde disinhibisyonla indüklenen değişikliklerin altında yatan neden olduğu bildirilmiştir.³⁷³

Nöral değişikliklere, özellikle motor aktivitede davranışsal bozukluklar eşlik eder. Nöronal dejenerasyon, iyileşme süreçleri ve karşılık gelen davranış değişiklikleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için PH'nin hayvan modellerinde davranışsal eksikliklerin incelenmesi önemlidir.²⁴⁹ Lokomotor aktivite testi, PH hayvan modellerinde davranışsal izleme için yaygın olarak kullanılan bir tekniktir.³⁷⁴ Lokomotor aktivite testi ile davranıştaki değişiklikler potansiyel ilaç etki mekanizmaları hakkında önemli bilgiler ortaya çıkarabilir. Ayrıca, lokomotor aktivite, MSS hasarı veya hastalığının hayvan modellerinde fonksiyonel sonucunu etkileyebilir. Örneğin, birçok farklı psikoaktif ilaç, nöronal reseptör bölgelerinde hareket edebilir ve motor işlevi doğrudan etkileyebilir. Benzer şekilde, birçok araştırmacı tarafından kullanılan beyin hasarı modelleri, motor davranışta hemen göze çarpmayan veya bazen belirgin değişiklikler üretebilir.³⁷⁵ Ambulatuvar aktivite, normal egzersiz dışındaki tüm aktiviteleri içeren spontan fiziksel aktiviteyi temsil eder.³⁷⁶ Azalmış motor kas fonksiyonuna sahip hayvanlar, genellikle kat edilen toplam mesafe ve hareket süresi ile ilişkili olan daha düşük ambulatuvar aktiviteye sahiptir.²⁵² Buna yanında da artmış dinlenme süresine sahiptirler. Parkinson hastalarının motor defisitlere bağlı olarak fiziksel ambulatuvar aktivitelerde azalma gösterdiği bildirilmiştir.³⁷⁷ 6-OHDA toksisitesinin semptomları PH'dekilere benzer olduğundan, 6-OHDA kaynaklı lokomotor aktivitede azalma ve motor koordinasyonunun analizi ilaçlarımızın etkilerini test etmek için uygun bulunmuştur.

Davranışsal bulgularımız, 6-OHDA grubunda bu tür değişiklikleri açıkça ortaya koydu. Lokomotor testi sonuçlarımız 6-OHDA'nın dinlenme süresinde artışa ve ambulatuvar harekette ve toplam mesafede azalmaya neden olduğunu gösterdi. Lokomotor testi sonuçlarına göre kontrol grubumuzdaki ratların ambulatuvar hareketleri 1072.17 ± 230.59 ; toplam katettikleri mesafe 2268.47 ± 649.60 cm ve dinlenme zamanları ise 759.74 ± 64.00 sn olarak bulundu. 6-OHDA grubumuzda ise bu değerler ambulatuvar

hareketler 668.83 ± 164.81 ; toplam katettikleri mesafe 1260.83 ± 252.54 cm ve dinlenme zamanları 846.05 ± 62.58 sn olarak bulundu. Yine, L-Dopa, seftriakson veya östradiol ile tedavi, 6-OHDA'nın neden olduğu değişiklikleri tersine çevirdi. Burada da L-Dopa grubu için ambulatuvar hareket 950.67 ± 150.18 ; toplam katedilen mesafe 2243.93 ± 461.24 cm ve dinlenme zamanı 755.57 ± 56.90 sn olarak bulundu. Seftriakson grubu için ambulatuvar hareket 1012.50 ± 200.48 ; toplam katedilen mesafe 2403.92 ± 695.38 cm ve dinlenme zamanı 723.50 ± 67.43 sn olarak bulundu. Östradiol gurubu için de ambulatuvar hareket 839.50 ± 309.90 ; toplam katedilen mesafe 1814.18 ± 857.62 cm ve dinlenme zamanı ise 760.43 ± 85.32 sn olarak bulunmuştur. Ayrıca, L-Dopa, 6-OHDA'nın neden olduğu artan apomorfın ile tetiklenen dönme davranışını hafifletti. Sonuçlarımızda kontrol grubumuza göre (0 ± 0) 6-OHDA grubunda dönme sayısı aşırı miktarda artmışken (147.16 ± 50.53), L-Dopa ile tedavi bu istem dışı hareketleri anlamlı derecede (53.67 ± 5.50) azaltmıştır. Dönme testinin doğrudan dopamin seviyeleri ile ilişkili olduğu ve PH modellerinde dopamin dengesizliğini yansıttığı düşünülmektedir.³⁷⁸ Glutamat taşıyıcı aktivatörleri tarafından üretilen değişiklikler, doğrudan dopamin seviyelerine etki edemez. Elde ettiğimiz sonuçlar ışığında seftriakson ve östradiol kullanımının PH'nin erken evresinde faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Erken aşamalarda, bu ilaçlar glutamat seviyelerindeki artışları azaltabilir, böylece SN'deki dopaminerjik nöronları koruyabilir.

Önceki bir çalışma, silindir testindeki pençe tercihinin (asimetri), SNC'deki dopaminerjik nöronların hayatta kalması ile oldukça ilişkili olduğunu bildirmiştir.³²⁰ Bu çalışmada, silindir testinde kontrol hayvanlarının çift pençe dokunma yüzdesi % 72.20 olarak belirlenmiştir. Sağ hemisferde 6-OHDA enjeksiyonu çift pençe kullanım oranını % 5.56'ya düşürdü ve sağ pençe kullanım yüzdesini % 77.78'e çıkardı. L-Dopa, seftriakson ve östradiol ile tedavi, çift pençe yüzdelerini sırasıyla % 37.83, % 48.79 ve % 49.01'e yükseltti. Sıçanlar, 6-OHDA enjeksiyonundan hemen sonra sadece sağ

pençelerini kullanmalarına rağmen, L-Dopa, seftriakson ve östradiol ile tedaviden sonra hem sağ hem de sol pençeleri kullanmaya başladılar. Bu bulgu, seftriakson ve östradiolün L-Dopa'dakilere benzer etkiler ürettiğini göstermektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bütün dünyada AH'den sonra en sık karşımıza çıkan ikinci hastalık olan PH, halen dünya genelinde daha iyi anlaşılmasına ihtiyaç duyulmakta ve hastalığın iyileşmesine katkıda bulunacak yeni tedavi önerileri sunularak mevcut tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için çalışılmaktadır. Biz de bu çalışmayla PH'ye farklı bir bakış açısı ile bakmayı, bu hastalığın altında yatma ihtimali olan başka mekanizmaları incelemeyi ve bu mekanizmaları hedef alan geliştirilebilecek yenilikçi tedavi yöntemleriyle birlikte bu hastalık için yeni tedavi önerileri önerebilmeyi amaçladık.

Bu çalışma ile glutamat ve PH arasında bir ilişki olduğunu voltametri yöntemi ile saniye bazlı ölçümler yaparak ilk kez göstermiş olduk ve yine Parkinson tedavisinde kullanılan L-Dopanın glutamat geri alım sürelerini kısmen de olsa düzelttiğini ilk kez göstermiş olduk. Aynı zamanda ek olarak yaptığımız bu çalışma, *in vivo* glutamat geri alım süresinin PH'de yeni bir terapötik hedef olabileceğini göstermiştir. Ek olarak, seftriakson ve östradiol gibi EAAT aktivatörlerinin sadece PH oluşumunu önlemekle kalmayıp, aynı zamanda PH'nin davranışsal semptomlarını iyileştirme potansiyeline de sahip olduğunu göstermiş olduk.

İleriki zamanlarda yapılacak çalışmalar ile glutamat ve PH arasındaki ilişkiye dayalı yeni tedavi stratejileri geliştirilmesine faydalı olacak olan bu çalışma, konuya güncel ve farklı bir açıdan yaklaşımıyla halen tedavi imkânı bulunmayan PH için, gelecekte araştırmacıların tedavide yeni hedefler belirlemesine ve bu hastalığın çok daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacaktır.

KAYNAKÇA

1. Eagle AL, Olumolade OO, Otani H. Partial dopaminergic denervation-induced impairment in stimulus discrimination acquisition in parkinsonian rats: A model for early Parkinson's disease. *Neuroscience Research*, 2015, 92: 71-79.
2. Vingerhoets G, Verleden S, Santens P, Miatton M, De Reuck J. Predictors of cognitive impairment in advanced Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2003, 74: 793-796.
3. Mcgeer PL, Itagaki S, Akiyama H, Mcgeer EG. Rate of Cell-Death in Parkinsonism Indicates Active Neuropathological Process. *Annals of Neurology*, 1988, 24: 574-576.
4. Przedborski S. Pathogenesis of nigral cell death in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2005, 11: S3-S7.
5. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: Mechanisms and models. *Neuron*, 2003, 39: 889-909.
6. Sung VW, Nicholas AP. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease Expanding the View of Parkinson's Disease Beyond a Pure Motor, Pure Dopaminergic Problem. *Neurologic Clinics*, 2013, 31: S1-+.
7. Chen JJ, Swope DM. Pharmacotherapy for Parkinson's disease. *Pharmacotherapy*, 2007, 27: 161s-173s.
8. Bastide MF, Meissner WG, Picconi B, Fasano S, Fernagut PO, Feyder M, Francardo V, Alcacer C, Ding YM, Brambilla R, Fisone G, Stoessl AJ, Bourdenx M, Engeln M, Navailles S, De Deurwaerdere P, Ko WKD, Simola N, Morelli M, Groc L, Rodriguez MC, Gurevich EV, Quik M, Morari M, Mellone M, Gardoni F, Tronci E, Guehl D, Tison F, Crossman AR, Kang UJ, Steece-Collier K, Fox S, Carta M, Cenci MA, Bezard E. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-

- motor complications in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 2015, 132: 96-168.
9. Blandini F, Porter RHP, Greenamyre JT. Glutamate and Parkinson's disease. *Molecular Neurobiology*, 1996, 12: 73-94.
 10. Simola N, Pinna A, Fenu S. Pharmacological therapy of Parkinson's disease: current options and new avenues. *Recent Pat CNS Drug Discov*, 2010, 5: 221-238.
 11. Fis NP, Berkem M. Nörotransmitter sistemlerinin gelismisi ve psikopatolojiye yansimalari. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 2009, 19: 312.
 12. Dwivedi Y, Pandey GN. Glutamatergic Neurotransmission Abnormalities and Schizophrenia. *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Vol 1*, 2011: 287-304.
 13. Tamminga CA, Southcott S, Sacco C, Wagner AD, Ghose S. Glutamate Dysfunction in Hippocampus: Relevance of Dentate Gyrus and CA3 Signaling. *Schizophrenia Bulletin*, 2012, 38: 927-935.
 14. Masliah E, Alford M, DeTeresa R, Mallory M, Hansen L. Deficient glutamate transport is associated with neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 1996, 40: 759-766.
 15. Karki P, Lee E, Aschner M. Manganese Neurotoxicity: a Focus on Glutamate Transporters. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 2013, 25.
 16. Kim K, Lee SG, Kegelman TP, Su ZZ, Das SK, Dash R, Dasgupta S, Barral PM, Hedvat M, Diaz P, Reed JC, Stebbins JL, Pellicchia M, Sarkar D, Fisher PB. Role of Excitatory Amino Acid Transporter-2 (EAAT2) and Glutamate in Neurodegeneration: Opportunities for Developing Novel Therapeutics. *Journal of Cellular Physiology*, 2011, 226: 2484-2493.

17. Pajarillo E, Rizor A, Lee J, Aschner M, Lee E. The role of astrocytic glutamate transporters GLT-1 and GLAST in neurological disorders: Potential targets for neurotherapeutics. *Neuropharmacology*, 2019, 161.
18. Foffani G, Obeso JA. A cortical pathogenic theory of Parkinson's disease. *Neuron*, 2018, 99: 1116-1128.
19. Surmeier DJ, Obeso JA, Halliday GM. Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 2017, 18: 101-113.
20. Wolters EC. Psychiatric complications in Parkinson's disease. *Advances in Research on Neurodegeneration, Vol 8*, 2000, 8: 291-302.
21. Toodayan N. James Parkinson's Essay on the shaking palsy, 1817-2017. *Medical Journal of Australia*, 2018, 208: 384-+.
22. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RAI, Steur ENHJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 2003, 24: 197-211.
23. Braak H, Muller CM, Rub U, Ackermann H, Bratzke H, de Vos RAI, Del Tredici K. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease - where does it end? *Journal of Neural Transmission-Supplement*, 2006: 89-97.
24. Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and Biology of the Lewy Body. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1993, 52: 183-191.
25. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. alpha-synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998, 95: 6469-6473.
26. Trétiakoff C. Contribution a l'etude de l'anatomie du locus niger. *Rev Neurol*, 1921, 37: 592-608.

27. Foix C, Nicolesco J. *Les noyaux gris centraux et la région mésencéphalo-sous-optique: suivi d'un appendice sur l'Anatomie pathologique de la maladie de Parkinson: anatomie cérébrale*. Baski. Masson, 1925.
28. Hassler R. Zur Pathologic der Paralysis Agitans und des Post-Enzephalitischen Parkinsonismus. *J. Psychol. Neurol*, 1938, 18: 387.
29. Greenfield JG, Bosanquet FD. The brain-stem lesions in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1953, 16: 213-226.
30. Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Parkinsonism Relat Disord*, 1998, 4: 53-57.
31. Mhyre TR, Boyd JT, Hamill RW, Maguire-Zeiss KA. Parkinson's disease. *Subcell Biochem*, 2012, 65: 389-455.
32. Shulman LM. Is there a connection between estrogen and Parkinson's disease? *Parkinsonism & Related Disorders*, 2002, 8: 289-295.
33. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*, 2003, 157: 1015-1022.
34. Muangpaisan W, Hori H, Brayne C. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia. *J Epidemiol*, 2009, 19: 281-293.
35. Okubadejo NU, Bower JH, Rocca WA, Maraganore DM. Parkinson's disease in Africa: A systematic review of epidemiologic and genetic studies. *Mov Disord*, 2006, 21: 2150-2156.
36. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, Suelter M, Jacobson CE, Wang XP, Gordon CW, Zeilman P, Romrell J, Martin P, Ward H, Rodriguez RL, Foote KD. Cognition and Mood in Parkinson's Disease in

- Subthalamic Nucleus versus Globus Pallidus Interna Deep Brain Stimulation: The COMPARE Trial. *Annals of Neurology*, 2009, 65: 586-595.
37. Gibb WR, Lees AJ. The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1989, 15: 27-44.
 38. Kurtzke JF, Goldberg ID. Parkinsonism death rates by race, sex, and geography. *Neurology*, 1988, 38: 1558-1561.
 39. Calne DB, Lees AJ. Late progression of post-encephalitic Parkinson's syndrome. *Can J Neurol Sci*, 1988, 15: 135-138.
 40. Schulzer M, Lee CS, Mak EK, Vingerhoets FJ, Calne DB. A mathematical model of pathogenesis in idiopathic parkinsonism. *Brain*, 1994, 117 (Pt 3): 509-516.
 41. Gibb WR, Lees AJ. The progression of idiopathic Parkinson's disease is not explained by age-related changes. Clinical and pathological comparisons with post-encephalitic parkinsonian syndrome. *Acta Neuropathol*, 1987, 73: 195-201.
 42. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 62: 10-15.
 43. Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, Maraganore D, Brooks DJ. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Annals of Neurology*, 1999, 45: 577-582.
 44. Burke WJ. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology*, 2002, 59: 1118; author reply 1118.
 45. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, Langston JW. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *Jama*, 1999, 281: 341-346.

46. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55: 181-184.
47. Delgado M, Ganea D. Neuroprotective effect of vasoactive intestinal peptide (VIP) in a mouse model of Parkinson's disease by blocking microglial activation. *FASEB J*, 2003, 17: 944-946.
48. Casetta I, Govoni V, Granieri E. Oxidative stress, antioxidants and neurodegenerative diseases. *Curr Pharm Des*, 2005, 11: 2033-2052.
49. Dipasquale B, Marini AM, Youle RJ. Apoptosis and DNA degradation induced by 1-methyl-4-phenylpyridinium in neurons. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 181: 1442-1448.
50. Maguire-Zeiss KA, Mhyre TR, Federoff HJ. Gazing into the future: Parkinson's disease gene therapeutics to modify natural history. *Experimental Neurology*, 2008, 209: 101-113.
51. Gatto EM, Riobo N, Carreras MC, Poderoso JJ, Micheli FE. Neuroprotection in Parkinson's disease; a commentary. *Neurotox Res*, 2002, 4: 141-145.
52. Lulis SA. Pathophysiology and management of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurosci Nurs*, 1997, 29: 24-31.
53. Marino MJ, Valenti O, Conn PJ. Glutamate receptors and Parkinson's disease: opportunities for intervention. *Drugs Aging*, 2003, 20: 377-397.
54. Wu DC, Tieu K, Cohen O, Choi DK, Vila M, Jackson-Lewis V, Teismann P, Przedborski S. Glial cell response: A pathogenic factor in Parkinson's disease. *J Neurovirol*, 2002, 8: 551-558.
55. Nakamura T, Lipton SA. Cell death: protein misfolding and neurodegenerative diseases. *Apoptosis*, 2009, 14: 455-468.

56. Martin HL, Teismann P. Glutathione--a review on its role and significance in Parkinson's disease. *FASEB J*, 2009, 23: 3263-3272.
57. Eriksen JL, Wszolek Z, Petrucelli L. Molecular pathogenesis of Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2005, 62: 353-357.
58. Kolata G. Monkey model of Parkinson's disease. *Science*, 1983, 220: 705.
59. Abou-Sleiman PM, Muqit MM, Wood NW. Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 2006, 7: 207-219.
60. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, 2006, 443: 787-795.
61. Moon HE, Paek SH. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease. *Exp Neurol*, 2015, 24: 103-116.
62. Rangaraju V, Calloway N, Ryan TA. Activity-Driven Local ATP Synthesis Is Required for Synaptic Function. *Cell*, 2014, 156: 825-835.
63. Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurology*, 2009, 8: 382-397.
64. Qian L, Flood PM. Microglial cells and Parkinson's disease. *Immunologic Research*, 2008, 41: 155-164.
65. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*. Baskı. Oxford University Press, USA, 2015.
66. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *Journal of Neurochemistry*, 2006, 97: 1634-1658.
67. Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, Jackson-Lewis VR. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroanatomy*, 2015, 9.

68. Zhao JJ, Yu SQ, Zheng Y, Yang H, Zhang JL. Oxidative Modification and Its Implications for the Neurodegeneration of Parkinson's Disease. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54: 1404-1418.
69. Wahner AD, Bronstein JM, Bordelon YM, Ritz B. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may protect against Parkinson disease. *Neurology*, 2007, 69: 1836-1842.
70. Dong XX, Wang Y, Qin ZH. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2009, 30: 379-387.
71. Chan CS, Gertler TS, Surmeier DJ. A Molecular Basis for the Increased Vulnerability of Substantia Nigra Dopamine Neurons in Aging and Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 2010, 25: S63-S70.
72. Mosharov EV, Larsen KE, Kanter E, Phillips KA, Wilson K, Schmitz Y, Krantz DE, Kobayashi K, Edwards RH, Sulzer D. Interplay between Cytosolic Dopamine, Calcium, and alpha-Synuclein Causes Selective Death of Substantia Nigra Neurons. *Neuron*, 2009, 62: 218-229.
73. Hurley MJ, Brandon B, Gentleman SM, Dexter DT. Parkinson's disease is associated with altered expression of Ca(V)1 channels and calcium-binding proteins. *Brain*, 2013, 136: 2077-2097.
74. Pawlak CR, Chen FS, Wu FY, Ho YJ. Potential of D-cycloserine in the treatment of behavioral and neuroinflammatory disorders in Parkinson's disease and studies that need to be performed before clinical trials. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 2012, 28: 407-417.
75. Schiesling C, Kieper N, Seidel K, Kruger R. Review: Familial Parkinson's disease - genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common

- sporadic form of the disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2008, 34: 255-271.
76. Klein C, Lohmann-Hedrich K, Rogaeva E, Schlossmacher MG, Lang AE. Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. *Lancet Neurology*, 2007, 6: 652-662.
77. Macphee GJ, Stewart DA. Parkinson's disease. *Reviews in Clinical Gerontology*, 2006, 16: 1-21.
78. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 1967, 17: 427-442.
79. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2015, 30: 1591-1601.
80. Çeliker Ö. İdiopatik parkinson hastalığında stn ve gpi derin beyin stimülasyonunun motor semptomlar, non-motor semptomlar ve denge üzerine etkisinin değerlendirilmesi. 2015.
81. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79: 368-376.
82. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. Parkinson's disease. Clinical analysis of 100 patients. *Neurology*, 1973, 23: 783-790.
83. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67: 646-650.
84. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, Raethjen J, Stamelou M, Testa CM, Deuschl G, Tremor Task Force of the International P, Movement Disorder S. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task

- force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*, 2018, 33: 75-87.
85. Cakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. *Türkiye klinikleri Nöroloji Dergisi*, 2003, 1: 160-163.
 86. Riley D, Lang AE, Blair RD, Birnbaum A, Reid B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989, 52: 63-66.
 87. Pallone JA. Introduction to Parkinson's disease. *Dis Mon*, 2007, 53: 195-199.
 88. Tolosa E, Gaig C, Santamaria J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology*, 2009, 72: S12-20.
 89. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 2005, 65: 1239-1245.
 90. Factor SA, Feustel PJ, Friedman JH, Comella CL, Goetz CG, Kurlan R, Parsa M, Pfeiffer R, Parkinson Study G. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology*, 2003, 60: 1756-1761.
 91. Goldstein DS, Sewell L, Sharabi Y. Autonomic dysfunction in PD: a window to early detection? *J Neurol Sci*, 2011, 310: 118-122.
 92. Odin P, Wolters E, Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation achieved by duodenal levodopa infusion. *Neurol Sci*, 2008, 29 Suppl 5: S387-388.
 93. Cao XB, Guan Q, Xu Y, Wang L, Sun SG. Mechanism of over-activation in direct pathway mediated by dopamine D(1) receptor in rats with levodopa-induced dyskinesia. *Neurosci Bull*, 2006, 22: 159-164.
 94. Pahwa R, Lyons KE. Levodopa-related wearing-off in Parkinson's disease: identification and management. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25: 841-849.

95. Lotti VJ, Porter CC. Potentiation and inhibition of some central actions of L(-)-dopa by decarboxylase inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther*, 1970, 172: 406-415.
96. Silva MA, Mattern C, Hacker R, Tomaz C, Huston JP, Schwarting RK. Increased neostriatal dopamine activity after intraperitoneal or intranasal administration of L-DOPA: on the role of benserazide pretreatment. *Synapse*, 1997, 27: 294-302.
97. Cakmur R. Parkinson hastalığı ve medikal tedavisi. *Klinik Gelişim*, 2010, 23: 53-61.
98. Reichmann H, Bilsing A, Ehret R, Greulich W, Schulz JB, Schwartz A, Rascol O. Ergoline and non-ergoline derivatives in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol*, 2006, 253 Suppl 4: IV36-38.
99. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356: 39-46.
100. Kvernmo T, Hartter S, Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clinical Therapeutics*, 2006, 28: 1065-1078.
101. Rezak M. Current pharmacotherapeutic treatment options in Parkinson's disease. *Dis Mon*, 2007, 53: 214-222.
102. Agency EM. EMEA Recommends New Warnings and Contraindications for Ergot-Derived Dopamine Agonists. 2008.
103. Tran T, Brophy JM, Suissa S, Renoux C. Risks of Cardiac Valve Regurgitation and Heart Failure Associated with Ergot- and Non-Ergot-Derived Dopamine Agonist Use in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review of Observational Studies. *CNS Drugs*, 2015, 29: 985-998.

104. Jankovic J, Poewe W. Therapies in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, 2012, 25: 433-447.
105. Frampton JE. Pramipexole Extended-Release: A Review of Its Use in Patients with Parkinson's Disease. *Drugs*, 2014, 74: 2175-2190.
106. Canovas AA, Piudo RL, Ruiz-Espiga PG, Burguera JA, Arillo VC, Castro A, Linazasoro G, del Val JL, Vela L, Castrillo JCM. Dopaminergic agonists in Parkinson's disease. *Neurologia*, 2014, 29: 230-241.
107. Pagano G, Tan EE, Haider JM, Bautista A, Tagliati M. Constipation is reduced by beta-blockers and increased by dopaminergic medications in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2015, 21: 120-125.
108. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, Grp S. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *New England Journal of Medicine*, 2000, 342: 1484-1491.
109. Holloway RG, Shoulson I, Kieburtz K, McDermott M, Shinaman A, Kamp C, Fahn S, Lang A, Marek K, Seibyl J, Welsh M, Pahwa R, Montgomery A, Barclay L, Sutherland L, Hubble J, Weeks C, LeWitt P, DeAngelis M, Miyasaki J, Sime E, Suchowersky O, Wood S, Pantella C, Stacy M, Harrigan M, Russell DS, Fussell B, Ford B, Dillon S, Hammerstad J, Alexander-Brown B, Riley D, Rainey P, Standaert D, Tennis M, Wooten F, Rost-Ruffner E, Factor S, Brown D, Evans S, Jankovic J, Atassi F, Kurlan R, Berry D, Panisset M, Hall J, Rajput A, Shirley T, Rodnitzky R, Dobson J, Shults C, Fontaine D, Petzinger G, Waters C, Welsh M, Pfeiffer R, Pfeiffer B, Biglan K, Brocht A, Bennett S, Daigneault S, Hodgeman K, O'Connell C, Ross T, Watts A, Musch NJB, Richard K, Borchert L, Hall WJ, Tariot P, Leventhal CM, Reich S, Taylor K, Wohlberg C, Murphy TK, Subbiah P, Davidai

- G, Grp PS. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease - A 4-year randomized controlled trial. *Archives of Neurology*, 2004, 61: 1044-1053.
110. Conditions NCCfC. Symptomatic pharmacological therapy in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease. London: Royal College of Physicians*, 2006: 59-100.
111. Goldenberg MM. Medical management of Parkinson's disease. *P T*, 2008, 33: 590-606.
112. Dezsi L, Vecsei L. Monoamine Oxidase B Inhibitors in Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2017, 16: 425-439.
113. Lew MF, Pahwa R, Leehey M, Bertoni J, Kricorian G. Safety and efficacy of newly formulated selegiline orally disintegrating tablets as an adjunct to levodopa in the management of 'off' episodes in patients with Parkinson's disease. *Current Medical Research and Opinion*, 2007, 23: 741-750.
114. Uzun M, Alp R, Uzlu E, Alp S, Citil M, Topcu B, Erdogan HM. Investigation of oral selegiline and rasagiline administration on QT interval in conscious rabbits. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2009, 13: 95-98.
115. Finberg JPM, Youdim MBH. Pharmacological properties of the anti-Parkinson drug rasagiline; modification of endogenous brain amines, reserpine reversal, serotonergic and dopaminergic behaviours. *Neuropharmacology*, 2002, 43: 1110-1118.
116. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E, Investigators AS. A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361: 1268-1278.
117. Schwid SR, Shoulson I, Stern M, Oakes D, Kieburtz K, Fahn S, Blinclauer K, DeMarcaida A, Elmer L, Davis K, Fazzini E, Chin L, Scott B, Wilcox C, Colcher

A, Reichwein S, Hauser R, Gauger L, Leehey M, Lewitt P, Kaminski P, Harrison M, Rost-Ruffner E, Racette B, Frei K, Luong N, Pahwa R, Dicarolo J, Kawai C, Jennings D, Caplan K, Fink JS, Novak P, Thomas CA, Chouinard S, Beauvais C, Tabbal S, Patterson J, Fernandez H, Bertoni JM, Skrypnik L, Panisset M, Fortin MJ, Molho E, Nash J, Dalvi A, Schwiterman D, Goetz C, Janko K, Mendis T, Mahtat D, Gray P, Camicioli R, King P, Wojcieszek J, Kumar R, Judd D, Margolin D, Margolin JJ, Clem K, Gordon P, Marshall F, Berry D, Rottenberg D, Hansen J, Gordon MF, Hassan M, Keltonic P, Hermanowicz N, Niswonger S, Jog M, Horn C, Shulman L, Cines M, Suchowersky O, Furtado S, Derwent L, Samanta J, Williamson K, Ramos CS, Berrios L, Roque S, Sutton J, Young J, Waters C, Benabou R, Singer C, Koller W, Martin D, Sethi K, Carpenter J, Rao J, Cook M, Feigin A, Cox M, Riley D, Calabrese V, Standaert D, Tennis M, Whetteckey J, Wulbrecht B, Rajput A, Golbe L, Caputo D, Freeman A, McGinn L, Subramanian T, Ajax T, Aminoff M, Hevezi J, So J, Bausch J, Brocht A, Chadwick C, Daigneault S, Eberly S, Goldstein M, Hodgeman K, Irvine C, Johnsen D, Kamp C, Kamp D, Lutz M, Plumb S, Shinaman A, Weaver C, Tariot P, Cox C, Prisant LM, Rodnitzky R, Oren S, Levy R, Eyal E, Goren T, Friedman S, Salzman P, Schwartz B, Lundbeck H, Forrest M, Grp PS. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations - The PRESTO study. *Archives of Neurology*, 2005, 62: 241-248.

118. Grp PS. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 2000, 48: 489-489.

119. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E, Grp LS. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline

- Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*, 2005, 365: 947-954.
120. Cattaneo C, Caccia C, Matzo A, Maj R, Fariello RG. Pressor response to intravenous tyramine in healthy subjects after safinamide, a novel neuroprotectant with selective, reversible monoamine oxidase B inhibition. *Clinical Neuropharmacology*, 2003, 26: 213-217.
 121. Deeks ED. Safinamide: First Global Approval. *Drugs*, 2015, 75: 705-711.
 122. Caccia C, Maj R, Calabresi M, Maestroni S, Faravelli L, Curatolo L, Salvati P, Fariello RG. Safinamide - From molecular targets to a new anti-Parkinson drug. *Neurology*, 2006, 67: S18-S23.
 123. Blair HA, Dhillon S. Safinamide: A Review in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*, 2017, 31: 169-176.
 124. Pellicano C, Benincasa D, Giovannelli M, Buttarelli FR, Ruggieri S, Pontieri FE. Entacapone in elderly Parkinsonian patients experiencing levodopa-related wearing-off: a pilot study. *Neurol Res*, 2009, 31: 74-76.
 125. Muller T. Pharmacokinetic Considerations for the Use of Levodopa in the Treatment of Parkinson Disease: Focus on Levodopa/Carbidopa/Entacapone for Treatment of Levodopa-Associated Motor Complications. *Clinical Neuropharmacology*, 2013, 36: 84-91.
 126. Reichmann H, Emre M. Optimizing levodopa therapy to treat wearing-off symptoms in Parkinson's disease: focus on levodopa/carbidopa/entacapone. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2012, 12: 119-131.
 127. Olanow CW, Panel TA. Tolcapone and hepatotoxic effects. *Archives of Neurology*, 2000, 57: 263-267.

128. Colosimo C. The rise and fall of tolcapone. *Journal of Neurology*, 1999, 246: 880-882.
129. Brocks DR. Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: An overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 1999, 2: 39-46.
130. Lo K, Leung K, Shek A. Management of Parkinson disease: Current treatments, recent advances, and future development. *Formulary*, 2007, 42: 529-+.
131. Wawruch M, Macugova A, Kostkova L, Luha J, Dukat A, Murin J, Drobna V, Wilton L, Kuzelova M. The use of medications with anticholinergic properties and risk factors for their use in hospitalised elderly patients. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2012, 21: 170-176.
132. De Germa S, Montastruc JL, Rousseau V, Chebane L, Bondon-Guitton E, Moulis F, Durrieu G, Bagheri H, Rascol O, Pariente A, Begaud B, Montastruc F. Atropinic (Anticholinergic) Burden in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 2016, 31: 632-636.
133. Ahlskog JE. Slowing Parkinson's disease progression - Recent dopamine agonist trials. *Neurology*, 2003, 60: 381-389.
134. Sawada H, Oeda T, Kuno S, Nomoto M, Yamamoto K, Yamamoto M, Hisanaga K, Kawamura T, Grp AS. Amantadine for Dyskinesias in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Plos One*, 2010, 5.
135. Chang KC, Kim MK, Wee WR, Lee JH. Corneal Endothelial Dysfunction Associated With Amantadine Toxicity. *Cornea*, 2008, 27: 1182-1185.
136. Hubsher G, Haider M, Okun MS. Amantadine The journey from fighting flu to treating Parkinson disease. *Neurology*, 2012, 78: 1096-1099.

137. Lyons KE, Pahwa R. Deep brain stimulation and tremor. *Neurotherapeutics*, 2008, 5: 331-338.
138. Tsai ST, Lin SH, Chou YC, Pan YH, Hung HY, Li CW, Lin SZ, Chen SY. Prognostic Factors of Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease: A Comparative Study between Short- and Long-Term Effects. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2009, 87: 241-248.
139. Wijeyekoon R, Barker RA. Cell replacement therapy for Parkinson's disease. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*, 2009, 1792: 688-702.
140. Lee PH, Park HJ. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy as a Candidate Disease-Modifying Strategy in Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy. *Journal of Clinical Neurology*, 2009, 5: 1-10.
141. Grover S, Somaiya M, Kumar S, Avasthi A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 2015, 6: 65-76.
142. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, Barker RA. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2013, 84: 1258-1264.
143. Perez F, Helmer C, Foubert-Samier A, Auriacombe S, Dartigues JF, Tison F. Risk of dementia in an elderly population of Parkinson's disease patients: a 15-year population-based study. *Alzheimers Dement*, 2012, 8: 463-469.
144. Dumbrava LP, Medrea R. Use of a Rivastigmine Transdermic Patch in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia. *Romanian Journal of Neurology*, 2009, 8.
145. Emre M, Bernabei R, Blesa R, Bullock R, Cunha L, Daniels H, Dziadulewicz E, Forstl H, Frolich L, Gabryelewicz T, Levin O, Lindesay J, Martinez-Lage P,

- Monsch A, Tsolaki M, van Laar T. Drug Profile: Transdermal Rivastigmine Patch in the Treatment of Alzheimer Disease. *Cns Neuroscience & Therapeutics*, 2010, 16: 246-253.
146. Mori E, Ikeda M, Nagai R, Matsuo K, Nakagawa M, Kosaka K. Long-term donepezil use for dementia with Lewy bodies: results from an open-label extension of Phase III trial. *Alzheimers Research & Therapy*, 2015, 7.
147. Ikeda M, Mori E, Kosaka K, Iseki E, Hashimoto M, Matsukawa N, Matsuo K, Nakagawa M, Investigators D-DS. Long-Term Safety and Efficacy of Donepezil in Patients with Dementia with Lewy Bodies: Results from a 52-Week, Open-Label, Multicenter Extension Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2013, 36: 229-241.
148. Wang HF, Yu JT, Tang SW, Jiang T, Tan CC, Meng XF, Wang C, Tan MS, Tan L. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2015, 86: 135-143.
149. Schrempf W, Brandt MD, Storch A, Reichmann H. Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinsons Disease*, 2014, 4: 211-221.
150. Boot BP, Boeve BF, Roberts RO, Ferman TJ, Geda YE, Pankratz VS, Ivnik RJ, Smith GE, McDade E, Christianson TJH, Knopman DS, Tangalos EG, Silber MH, Petersen RC. Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: A population-based study. *Annals of Neurology*, 2012, 71: 49-56.
151. Videnovic A. Management of Sleep Disorders in Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy. *Movement Disorders*, 2017, 32: 659-668.

152. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, Dioszeghy P, Hill D, Anderson T, Myllyla V, Kassubek J, Steiger M, Zucconi M, Tolosa E, Poewe W, Surmann E, Whitesides J, Boroojerdi B, Chaudhuri KR, Grp RS. Rotigotine Effects on Early Morning Motor Function and Sleep in Parkinson's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study (RECOVER). *Movement Disorders*, 2011, 26: 90-99.
153. Eggert K, Ohlwein C, Kassubek J, Wolz M, Kupsch A, Ceballos-Baumann A, Ehret R, Polzer U, Klostermann F, Schwarz J, Fuchs G, Jost W, Albert A, Haag A, Hermsen A, Lohmuller K, Kuhn K, Wangemann M, Oertel WH, Parkinso GCN. Influence of the Nonergot Dopamine Agonist Piribedil on Vigilance in Patients With Parkinson Disease and Excessive Daytime Sleepiness (PiViCog-PD): An 11-Week Randomized Comparison Trial Against Pramipexole and Ropinirole. *Clinical Neuropharmacology*, 2014, 37: 116-122.
154. Zibetti M, Rizzone M, Merola A, Angrisano S, Rizzi L, Montanaro E, Cicolin A, Lopiano L. Sleep improvement with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in Parkinson disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2013, 127: e28-e32.
155. Romenets SR, Creti L, Fichten C, Bailes S, Libman E, Pelletier A, Postuma RB. Doxepin and cognitive behavioural therapy for insomnia in patients with Parkinson's disease - A randomized study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2013, 19: 670-675.
156. Di Giacopo R, Fasano A, Quaranta D, Della Marca G, Bove F, Bentivoglio AR. Rivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2012, 27: 559-561.

157. Lotan I, Treves TA, Roditi Y, Djaldetti R. Cannabis (Medical Marijuana) Treatment for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson Disease: An Open-Label Observational Study. *Clinical Neuropharmacology*, 2014, 37: 41-44.
158. Ricciardi L, De Nigris F, Specchia A, Fasano A. Homotaurine in Parkinson's disease. *Neurol Sci*, 2015, 36: 1581-1587.
159. Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A Meta-Analysis of Randomised Placebo-Controlled Treatment Trials for Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. *Plos One*, 2013, 8.
160. Liu J, Dong J, Wang L, Su Y, Yan P, Sun S. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in Parkinson's disease: a network meta-analysis. *Plos One*, 2013, 8: e76651.
161. Schapira AHV, Olanow CW, Greenamyre JT, Bezdard E. Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: future therapeutic perspectives. *Lancet*, 2014, 384: 545-555.
162. Filograna R, Beltramini M, Bubacco L, Bisaglia M. Anti-Oxidants in Parkinson's Disease Therapy: A Critical Point of View. *Current Neuropharmacology*, 2016, 14: 260-271.
163. Kansara S, Trivedi A, Chen S, Jankovic J, Le WD. Early diagnosis and therapy of Parkinson's disease: can disease progression be curbed? *Journal of Neural Transmission*, 2013, 120: 197-210.
164. Beal MF, Oakes D, Shoulson I, Henchcliffe C, Galpern WR, Haas R, Juncos JL, Nutt JG, Voss TS, Ravina B, Shults CM, Helles K, Snively V, Lew MF, Griebner B, Watts A, Gao S, Pourcher E, Bond L, Kompoliti K, Agarwal P, Sia C, Jog M, Cole L, Sultana M, Kurlan R, Richard I, Deeley C, Waters CH, Figueroa A, Arkun A, Brodsky M, Ondo WG, Hunter CB, Jimenez-Shahed J, Palao A, Miyasaki JM,

Julie SO, Tetrud J, Reys L, Smith K, Singer C, Blenke A, Russell DS, Cotto C, Friedman JH, Lannon M, Zhang L, Drasby E, Kumar R, Subramanian T, Ford DS, Grimes DA, Cote D, Conway J, Siderowf AD, Evatt ML, Sommerfeld B, Lieberman AN, Okun MS, Rodriguez RL, Merritt S, Swartz CL, Martin WRW, King P, Stover N, Guthrie S, Watts RL, Ahmed A, Fernandez HH, Winters A, Mari Z, Dawson TM, Dunlop B, Feigin AS, Shannon B, Nirenberg MJ, Ogg M, Ellias SA, Thomas CA, Frei K, Bodis-Wollner I, Glazman S, Mayer T, Hauser RA, Pahwa R, Langhammer A, Ranawaya R, Derwent L, Sethi KD, Farrow B, Prakash R, Litvan I, Robinson A, Sahay A, Gartner M, Hinson VK, Markind S, Pelikan M, Perlmutter JS, Hartlein J, Molho E, Evans S, Adler CH, Duffy A, Lind M, Elmer L, Davis K, Spears J, Wilson S, Leehey MA, Hermanowicz N, Niswonger S, Shill HA, Obradov S, Rajput A, Cowper M, Lessig S, Song D, Fontaine D, Zadikoff C, Williams K, Blindauer KA, Bergholte J, Proppom CS, Stacy MA, Field J, Mihaila D, Chilton M, Uc EY, Sieren J, Simon DK, Kraics L, Silver A, Boyd JT, Hamill RW, Ingvaldstad C, Young J, Thomas K, Kostyk SK, Wojcieszek J, Pfeiffer RF, Panisset M, Beland M, Reich SG, Cines M, Zappala N, Rivest J, Zweig R, Lumina LP, Hilliard CL, Grill S, Kellermann M, Tuite P, Rolandelli S, Kang UJ, Young J, Rao J, Cook MM, Severt L, Boyar K. A Randomized Clinical Trial of High-Dosage Coenzyme Q10 in Early Parkinson Disease No Evidence of Benefit. *Jama Neurology*, 2014, 71: 543-552.

165. Kieburtz K, Tilley BC, Elm JJ, Babcock D, Hauser R, Ross GW, Augustine AH, Augustine EU, Aminoff MJ, Bodis-Wollner IG, Boyd J, Cambi F, Chou K, Christine CW, Cines M, Dahodwala N, Derwent L, Dewey RB, Hawthorne K, Houghton DJ, Kamp C, Leehey M, Lew MF, Liang GSL, Luo ST, Mari Z, Morgan JC, Parashos S, Perez A, Petrovitch H, Rajan S, Reichwein S, Roth JT, Schneider

- JS, Shannon KM, Simon DK, Simuni T, Singer C, Sudarsky L, Tanner CM, Umeh CC, Williams K, Wills AM, Exploratory WGN. Effect of Creatine Monohydrate on Clinical Progression in Patients With Parkinson Disease A Randomized Clinical Trial. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2015, 313: 584-593.
166. Yuan H, Zhang ZW, Liang LW, Shen Q, Wang XD, Ren SM, Ma HJ, Jiao SJ, Liu P. Treatment strategies for Parkinson's disease. *Neuroscience Bulletin*, 2010, 26: 66-76.
167. Dong J, Cui YH, Li S, Le WD. Current Pharmaceutical Treatments and Alternative Therapies of Parkinson's Disease. *Current Neuropharmacology*, 2016, 14: 339-355.
168. Ferraguti F, Crepaldi L, Nicoletti F. Metabotropic Glutamate 1 Receptor: Current Concepts and Perspectives. *Pharmacological Reviews*, 2008, 60: 536-581.
169. Nakanishi S, Masu M. Molecular Diversity and Functions of Glutamate Receptors. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 1994, 23: 319-348.
170. Carrillo-Mora P, Silva-Adaya D, Villaseñor-Aguayo K. Glutamate in Parkinson's disease: Role of antiglutamatergic drugs. *Basal Ganglia*, 2013, 3: 147-157.
171. Conn PJ, Pin JP. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1997, 37: 205-237.
172. Kanai Y, Smith CP, Hediger MA. The Elusive Transporters with a High-Affinity for Glutamate. *Trends in Neurosciences*, 1993, 16: 365-370.
173. Choi DW, Mauluccigedde M, Kriegstein AR. Glutamate Neurotoxicity in Cortical Cell-Culture. *Journal of Neuroscience*, 1987, 7: 357-368.
174. Olney JW, Ho OL, Rhee V. Cytotoxic effects of acidic and sulphur containing amino acids on the infant mouse central nervous system. *Exp Brain Res*, 1971, 14: 61-76.

175. Bristot Silvestrin R, Bambini-Junior V, Galland F, Daniele Bobermim L, Quincozes-Santos A, Torres Abib R, Zanotto C, Batassini C, Brolese G, Goncalves CA, Riesgo R, Gottfried C. Animal model of autism induced by prenatal exposure to valproate: altered glutamate metabolism in the hippocampus. *Brain Res*, 2013, 1495: 52-60.
176. Garcia-Esparcia P, Diaz-Lucena D, Ainciburu M, Torrejon-Escribano B, Carmona M, Llorens F, Ferrer I. Glutamate Transporter GLT1 Expression in Alzheimer Disease and Dementia With Lewy Bodies. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 122.
177. Lau A, Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflugers Arch*, 2010, 460: 525-542.
178. Petr GT, Bakradze E, Frederick NM, Wang J, Armsen W, Aizenman E, Rosenberg PA. Glutamate transporter expression and function in a striatal neuronal model of Huntington's disease. *Neurochem Int*, 2013, 62: 973-981.
179. Barbour B, Hausser M. Intersynaptic diffusion of neurotransmitter. *Trends in Neurosciences*, 1997, 20: 377-384.
180. Jia M, Njapo SA, Rastogi V, Hedna VS. Taming glutamate excitotoxicity: strategic pathway modulation for neuroprotection. *CNS Drugs*, 2015, 29: 153-162.
181. Karki P, Smith K, Johnson J, Jr., Aschner M, Lee E. Role of transcription factor yin yang 1 in manganese-induced reduction of astrocytic glutamate transporters: Putative mechanism for manganese-induced neurotoxicity. *Neurochem Int*, 2015, 88: 53-59.
182. Pita-Almenar JD, Zou SW, Colbert CM, Eskin A. Relationship between increase in astrocytic GLT-1 glutamate transport and late-LTP. *Learning & Memory*, 2012, 19: 615-626.

183. Murphy-Royal C, Dupuis JP, Varela JA, Panatier A, Pinson B, Baufreton J, Groc L, Oliet SHR. Surface diffusion of astrocytic glutamate transporters shapes synaptic transmission. *Nature Neuroscience*, 2015, 18: 219-226.
184. Storck T, Schulte S, Hofmann K, Stoffel W. Structure, Expression, and Functional-Analysis of a Na⁺-Dependent Glutamate Aspartate Transporter from Rat-Brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1992, 89: 10955-10959.
185. Pines G, Danbolt NC, Bjoras M, Zhang YM, Bendahan A, Eide L, Koepsell H, Stormmathisen J, Seeberg E, Kanner BI. Cloning and Expression of a Rat-Brain L-Glutamate Transporter. *Nature*, 1992, 360: 464-467.
186. Kanai Y, Hediger MA. Primary structure and functional characterization of a high-affinity glutamate transporter. *Nature*, 1992, 360: 467-471.
187. Arriza JL, Fairman WA, Wadiche JI, Murdoch GH, Kavanaugh MP, Amara SG. Functional comparisons of three glutamate transporter subtypes cloned from human motor cortex. *Journal of Neuroscience*, 1994, 14: 5559-5569.
188. Kanai Y, Smith CP, Hediger MA. A new family of neurotransmitter transporters: the high-affinity glutamate transporters. *FASEB J*, 1993, 7: 1450-1459.
189. Fairman WA, Vandenberg RJ, Arriza JL, Kavanaugh MP, Amara SG. An excitatory amino-acid transporter with properties of a ligand-gated chloride channel. *Nature*, 1995, 375: 599-603.
190. Arriza JL, Eliasof S, Kavanaugh MP, Amara SG. Excitatory amino acid transporter 5, a retinal glutamate transporter coupled to a chloride conductance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94: 4155-4160.
191. Shigeri Y, Seal RP, Shimamoto K. Molecular pharmacology of glutamate transporters, EAATs and VGLUTs. *Brain Res Brain Res Rev*, 2004, 45: 250-265.

192. Jimenez E, Nunez E, Ibanez I, Draffin JE, Zafra F, Gimenez C. Differential regulation of the glutamate transporters GLT-1 and GLAST by GSK3beta. *Neurochem Int*, 2014, 79: 33-43.
193. Yigit G, Aricioglu F. Günümüz ve Gelecekte Parkinson Hastalığı için Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 5: 265-273.
194. Greene JG, Greenamyre JT. Bioenergetics and glutamate excitotoxicity. *Progress in Neurobiology*, 1996, 48: 613-+.
195. Olanow CW. Can we achieve neuroprotection with currently available anti-parkinsonian interventions? *Neurology*, 2009, 72: S59-S64.
196. Reiner R, Weiss U, Brombacher U, Lanz P, Montavon M, Furlenmeier A, Angehrn P, Probst PJ. Ro 13-9904-001, a Novel Potent and Long-Acting Parenteral Cephalosporin. *Journal of Antibiotics*, 1980, 33: 783-786.
197. Flanders SA, Dudas V, Kerr K, McCulloch CE, Gonzales R. Effectiveness of ceftriaxone plus doxycycline in the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *J Hosp Med*, 2006, 1: 7-12.
198. Molyneux E, Nizami SQ, Saha S, Huu KT, Azam M, Bhutta ZA, Zaki R, Weber MW, Qazi SA, Group CSFS. 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study. *Lancet*, 2011, 377: 1837-1845.
199. Beskid G, Christenson JG, Cleeland R, DeLorenzo W, Trown PW. In vivo activity of ceftriaxone (Ro 13-9904), a new broad-spectrum semisynthetic cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother*, 1981, 20: 159-167.
200. Sadaba B, Azanza JR, Campanero MA, Garcia-Quetglas E. Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-lactams and outcome. *Clinical Microbiology and Infection*, 2004, 10: 990-998.

201. Ratti E, Berry JD, Greenblatt DJ, Loci L, Ellrodt AS, Shefner JM, Cudkowicz ME. Preclinical rodent toxicity studies for long term use of ceftriaxone. *Toxicology Reports*, 2015, 2: 1396-1403.
202. Matsui H, Komiya M, Ikeda C, Tachibana A. Comparative Pharmacokinetics of Ym-13115, Ceftriaxone, and Ceftazidime in Rats, Dogs, and Rhesus-Monkeys. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1984, 26: 204-207.
203. Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haenggeli C, Huang YH, Bergles DE, Jin L, Hoberg MD, Vidensky S, Chung DS, Toan SV, Bruijn LI, Su ZZ, Gupta P, Fisher PB. beta-Lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature*, 2005, 433: 73-77.
204. Tai CH, Bellesi M, Chen AC, Lin CL, Lin HH, Lin PJ, Liao WC, Hung CS, Schwarting RK, Ho YJ. A new avenue for treating neuronal diseases: Ceftriaxone, an old antibiotic demonstrating behavioral neuronal effects. *Behavioural Brain Research*, 2019, 364: 149-156.
205. Huang CK, Chang YT, Amstislavskaya TG, Tikhonova MA, Lin CL, Hung CS, Lai TJ, Ho YJ. Synergistic effects of ceftriaxone and erythropoietin on neuronal and behavioral deficits in an MPTP-induced animal model of Parkinson's disease dementia. *Behavioural Brain Research*, 2015, 294: 198-207.
206. Chotibut T, Meadows S, Kasanga EA, McInnis T, Cantu MA, Bishop C, Salvatore MF. Ceftriaxone Reduces L-Dopa-Induced Dyskinesia Severity in 6-hydroxydopamine Parkinson's Disease Model. *Movement Disorders*, 2017, 32: 1547-1556.
207. Bisht R, Kaur B, Gupta H, Prakash A. Ceftriaxone mediated rescue of nigral oxidative damage and motor deficits in MPTP model of Parkinson's disease in rats. *Neurotoxicology*, 2014, 44: 71-79.

208. Kaur B, Prakash A. Ceftriaxone attenuates glutamate-mediated neuro-inflammation and restores BDNF in MPTP model of Parkinson's disease in rats. *Pathophysiology*, 2017, 24: 71-79.
209. Chotibut T, Davis R, Arnold JC, Frenckek Z, Gurwara S, Bondada V, Geddes JW, Salvatore MF. Ceftriaxone increases glutamate uptake and reduces striatal tyrosine hydroxylase loss in 6-OHDA Parkinson's model. *Molecular Neurobiology*, 2014, 49: 1282-1292.
210. Ho YJ, Weng JC, Lin CL, Shen MS, Li HH, Liao WC, Tasi NM, Hung CS, Lai TJ, Lee IY. Ceftriaxone Treatment for Neuronal Deficits: A Histological and MEMRI Study in a Rat Model of Dementia with Lewy Bodies. *Behavioural Neurology*, 2018, 2018.
211. Ho SC, Hsu CC, Pawlak CR, Tikhonova MA, Lai TJ, Amstislavskaya TG, Ho YJ. Effects of ceftriaxone on the behavioral and neuronal changes in an MPTP-induced Parkinson's disease rat model. *Behavioural Brain Research*, 2014, 268: 177-184.
212. Azcoitia I, Yague JG, Garcia-Segura LM. Estradiol Synthesis within the Human Brain. *Neuroscience*, 2011, 191: 139-147.
213. Balthazart J, Ball GF. Is brain estradiol a hormone or a neurotransmitter? *Trends in Neurosciences*, 2006, 29: 241-249.
214. Brann DW, Dhandapani K, Wakade C, Mahesh VB, Khan MM. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: Basic mechanisms and clinical implications. *Steroids*, 2007, 72: 381-405.
215. Petersen SL, Ottem EN, Carpenter CD. Direct and indirect regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons by estradiol. *Biology of Reproduction*, 2003, 69: 1771-1778.

216. Kelly MJ, Qiu J, Ronnekleiv OK. Estrogen signaling in the hypothalamus. *Vitamins and Hormones - Advances in Research and Applications, Vol 71*, 2005, 71: 123-145.
217. Hewitt SC, Korach KS. Oestrogen receptor knockout mice: roles for oestrogen receptors alpha and beta in reproductive tissues. *Reproduction*, 2003, 125: 143-149.
218. Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. Estrogen: A master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2014, 35: 8-30.
219. Soloff MS, Szego CM. Purification of estradiol receptor from rat uterus and blockade of its estrogen-binding function by specific antibody. *Biochem Biophys Res Commun*, 1969, 34: 141-147.
220. Talwar GP, Segal SJ, Evans A, Davidson OW. The Binding of Estradiol in the Uterus: A Mechanism for Depression of Rna Synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1964, 52: 1059-1066.
221. Kuiper GG, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93: 5925-5930.
222. Veliskova J, De Jesus G, Kaur R, Velisek L. Females, their estrogens, and seizures. *Epilepsia*, 2010, 51: 141-144.
223. Brandes JL. The influence of estrogen on migraine - A systematic review. *Jama- Journal of the American Medical Association*, 2006, 295: 1824-1830.
224. Maki PM. Critical window hypothesis of hormone therapy and cognition: a scientific update on clinical studies. *Menopause*, 2013, 20: 695-709.
225. Smith KM, Dahodwala N. Sex differences in Parkinson's disease and other movement disorders. *Experimental Neurology*, 2014, 259: 44-56.

226. Kaplan Y. Menopause and Neurological Disorders. *Turkish Journal of Neurology*, 2006, 12: 425-438.
227. Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2004, 75: 637-639.
228. Henderson VW. The neurology of menopause. *Neurologist*, 2006, 12: 149-159.
229. Al Sweidi S, Sanchez MG, Bourque M, Morissette M, Dluzen D, Di Paolo T. Oestrogen Receptors and Signalling Pathways: Implications for Neuroprotective Effects of Sex Steroids in Parkinson's Disease. *Journal of Neuroendocrinology*, 2012, 24: 48-61.
230. Sanchez MG, Bourque M, Morissette M, Di Paolo T. Steroids-Dopamine Interactions in the Pathophysiology and Treatment of CNS Disorders. *Cns Neuroscience & Therapeutics*, 2010, 16: e43-e71.
231. Liang Z, Valla J, Sefidvash-Hockley S, Rogers J, Li R. Effects of estrogen treatment on glutamate uptake in cultured human astrocytes derived from cortex of Alzheimer's disease patients. *Journal of Neurochemistry*, 2002, 80: 807-814.
232. Pajarillo E, Johnson J, Kim J, Karki P, Son DS, Aschner M, Lee E. 17 beta-estradiol and tamoxifen protect mice from manganese-induced dopaminergic neurotoxicity. *Neurotoxicology*, 2018, 65: 280-288.
233. Karki P, Webb A, Zerguine A, Choi J, Son DS, Lee E. Mechanism of Raloxifene-Induced Upregulation of Glutamate Transporters in Rat Primary Astrocytes. *Glia*, 2014, 62: 1270-1283.
234. Lee ESY, Sidoryk M, Jiang HY, Yin ZB, Aschner M. Estrogen and tamoxifen reverse manganese-induced glutamate transporter impairment in astrocytes. *Journal of Neurochemistry*, 2009, 110: 530-544.

235. Lee E, Sidoryk-Wegrzynowicz M, Yin ZB, Webb A, Son DS, Aschner M. Transforming growth factor-alpha mediates estrogen-induced upregulation of glutamate transporter GLT-1 in rat primary astrocytes. *Glia*, 2012, 60: 1024-1036.
236. Francardo V. Modeling Parkinson's disease and treatment complications in rodents: Potentials and pitfalls of the current options. *Behavioural Brain Research*, 2018, 352: 142-150.
237. Duty S, Jenner P. Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *British Journal of Pharmacology*, 2011, 164: 1357-1391.
238. Heeringa MJ, Abercrombie ED. Biochemistry of Somatodendritic Dopamine Release in Substantia-Nigra - an in-Vivo Comparison with Striatal Dopamine Release. *Journal of Neurochemistry*, 1995, 65: 192-200.
239. Sanberg PR. Haloperidol-Induced Catalepsy Is Mediated by Postsynaptic Dopamine-Receptors. *Nature*, 1980, 284: 472-473.
240. Harvey BK, Wang Y, Hoffer BJ. Transgenic rodent models of Parkinson's disease. *Reconstructive Neurosurgery*, 2008, 101: 89-92.
241. Brehm N, Bez F, Carlsson T, Kern B, Gispert S, Auburger G, Cenci MA. A Genetic Mouse Model of Parkinson's Disease Shows Involuntary Movements and Increased Postsynaptic Sensitivity to Apomorphine. *Molecular Neurobiology*, 2015, 52: 1152-1164.
242. Blandini F, Armentero MT. Animal models of Parkinson's disease. *FEBS J*, 2012, 279: 1156-1166.
243. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in Humans Due to a Product of Meperidine-Analog Synthesis. *Science*, 1983, 219: 979-980.

244. Jackson-Lewis V, Przedborski S. Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Nature Protocols*, 2007, 2: 141-151.
245. Johannessen JN, Chiueh CC, Burns RS, Markey SP. Differences in the Metabolism of Mptp in the Rodent and Primate Parallel Differences in Sensitivity to Its Neurotoxic Effects. *Life Sciences*, 1985, 36: 219-224.
246. Sedelis M, Hofele K, Auburger GW, Morgan S, Huston JP, Schwarting RKW. MPTP susceptibility in the mouse: Behavioral, neurochemical, and histological analysis of gender and strain differences. *Behavior Genetics*, 2000, 30: 171-182.
247. Jackson-Lewis V, Blesa J, Przedborski S. Animal models of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18 Suppl 1: S183-185.
248. Blesa J, Przedborski S. Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. *Frontiers in Neuroanatomy*, 2014, 8.
249. Sedelis M, Schwarting RKW, Huston JP. Behavioral phenotyping of the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Behavioural Brain Research*, 2001, 125: 109-125.
250. Nicholas AP. Levodopa-induced hyperactivity in mice treated with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Mov Disord*, 2007, 22: 99-104.
251. Francardo V, Recchia A, Popovic N, Andersson D, Nissbrandt H, Cenci MA. Impact of the lesion procedure on the profiles of motor impairment and molecular responsiveness to L-DOPA in the 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2011, 42: 327-340.
252. Sebastianutto I, Maslava N, Hopkins CR, Cenci MA. Validation of an improved scale for rating l-DOPA-induced dyskinesia in the mouse and effects of specific dopamine receptor antagonists. *Neurobiol Dis*, 2016, 96: 156-170.

253. Darmopil S, Muneton-Gomez VC, de Ceballos ML, Bernson M, Moratalla R. Tyrosine hydroxylase cells appearing in the mouse striatum after dopamine denervation are likely to be projection neurones regulated by L-DOPA. *European Journal of Neuroscience*, 2008, 27: 580-592.
254. Santini E, Valjent E, Usiello A, Carta M, Borgkvist A, Girault JA, Herve D, Greengard P, Fisone G. Critical involvement of cAMP/DARPP-32 and extracellular signal-regulated protein kinase signaling in L-DOPA-induced dyskinesia. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27: 6995-7005.
255. Smith GA, Heuer A, Dunnett SB, Lane EL. Unilateral nigrostriatal 6-hydroxydopamine lesions in mice II: Predicting L-DOPA-induced dyskinesia. *Behavioural Brain Research*, 2012, 226: 281-292.
256. Hirsch EC, Hunot S, Hartmann A. Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2005, 11: S9-S15.
257. Castano A, Herrera AJ, Cano J, Machado A. The degenerative effect of a single intranigral injection of LPS on the dopaminergic system is prevented by dexamethasone, and not mimicked by rh-TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma. *Journal of Neurochemistry*, 2002, 81: 150-157.
258. Iravani MM, Leung CCM, Sadeghian M, Haddon CO, Rose S, Jenner P. The acute and the long-term effects of nigral lipopolysaccharide administration on dopaminergic dysfunction and glial cell activation. *European Journal of Neuroscience*, 2005, 22: 317-330.
259. Herrera AJ, Castano A, Venero JL, Cano J, Machado A. The single intranigral injection of LPS as a new model for studying the selective effects of inflammatory reactions on dopaminergic system. *Neurobiology of Disease*, 2000, 7: 429-447.

260. McNaught KSP, Jenner P. Altered glial function causes neuronal death and increases neuronal susceptibility to 1-methyl-4-phenylpyridinium- and 6-hydroxydopamine-induced toxicity in astrocytic/ventral mesencephalic co-cultures. *Journal of Neurochemistry*, 1999, 73: 2469-2476.
261. McNaught KSP, Jenner P. Dysfunction of rat forebrain astrocytes in culture alters cytokine and neurotrophic factor release. *Neuroscience Letters*, 2000, 285: 61-65.
262. McNaught KSP, Jenner P. Extracellular accumulation of nitric oxide, hydrogen peroxide, and glutamate in astrocytic cultures following glutathione depletion, complex I inhibition, and/or lipopolysaccharide-induced activation. *Biochemical Pharmacology*, 2000, 60: 979-988.
263. McNaught KSP, Jenner P. Proteasomal function is impaired in substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 2001, 297: 191-194.
264. McNaught KS, Bjorklund LM, Belizaire R, Isacson O, Jenner P, Olanow CW. Proteasome inhibition causes nigral degeneration with inclusion bodies in rats. *Neuroreport*, 2002, 13: 1437-1441.
265. McNaught KS, Mytilineou C, JnoBaptiste R, Yabut J, Shashidharan P, Jenner P, Olanow CW. Impairment of the ubiquitin-proteasome system causes dopaminergic cell death and inclusion body formation in ventral mesencephalic cultures. *Journal of Neurochemistry*, 2002, 81: 301-306.
266. Bove J, Prou D, Perier C, Przedborski S. Toxin-induced models of Parkinson's disease. *NeuroRx*, 2005, 2: 484-494.
267. Gao HM, Hong JS, Zhang W, Liu B. Distinct role for microglia in rotenone-induced degeneration of dopaminergic neurons. *Journal of Neuroscience*, 2002, 22: 782-790.

268. Ungerstedt U. 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur J Pharmacol*, 1968, 5: 107-110.
269. Roeling TAP, Docter GJ, Voorn P, Melchers BPC, Wolters EC, Groenewegen HJ. Effects of Unilateral 6-Hydroxydopamine Lesions on Neuropeptide Immunoreactivity in the Basal Ganglia of the Common Marmoset, *Callithrix-Jacchus*, a Quantitative Immunohistochemical Analysis. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 1995, 9: 155-164.
270. Annett LE, Torres EM, Clarke DJ, Ishida Y, Barker RA, Ridley RM, Baker HF, Dunnett SB. Survival of nigral grafts within the striatum of marmosets with 6-OHDA lesions depends critically on donor embryo age. *Cell Transplantation*, 1997, 6: 557-569.
271. Valette H, Deleuze P, Syrota A, Delforge J, Crouzel C, Fuseau C, Loisan D. Canine Myocardial Beta-Adrenergic, Muscarinic Receptor Densities after Denervation - a Pet Study. *Journal of Nuclear Medicine*, 1995, 36: 140-146.
272. Ruffy R, Leonard M. Chemical cardiac sympathetic denervation hampers defibrillation in the dog. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 1997, 8: 62-67.
273. Bove J, Perier C. Neurotoxin-Based Models of Parkinson's Disease. *Neuroscience*, 2012, 211: 51-76.
274. Blum D, Torch S, Lambeng N, Nissou MF, Benabid AL, Sadoul R, Verna JM. Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 2001, 65: 135-172.

275. Martin GE, Myers RD, Newberg DC. Catecholamine Release by Intracerebral Perfusion of 6-Hydroxydopamine and Desipramine. *European Journal of Pharmacology*, 1976, 36: 299-311.
276. Breese GR, Traylor TD. Effect of 6-Hydroxydopamine on Brain Norepinephrine and Dopamine - Evidence for Selective Degeneration of Catecholamine Neurons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1970, 174: 413-&.
277. Zigmond MJ, Stricker EM. Deficits in Feeding Behavior after Intraventricular Injection of 6-Hydroxydopamine in Rats. *Science*, 1972, 177: 1211-&.
278. Schwarting RKW, Huston JP. Unilateral 6-hydroxydopamine lesions of meso-striatal dopamine neurons and their physiological sequelae. *Progress in Neurobiology*, 1996, 49: 215-266.
279. Senoh S, Creveling CR, Udenfriend S, Witkop B. Chemical, enzymatic and metabolic studies on the mechanism of oxidation of dopamine¹. *Journal of the American Chemical Society*, 1959, 81: 6236-6240.
280. Curtius HC, Wolfensberger M, Steinmann B, Redweik U, Siegfried J. Mass fragmentography of dopamine and 6-hydroxydopamine. Application to the determination of dopamine in human brain biopsies from the caudate nucleus. *J Chromatogr*, 1974, 99: 529-540.
281. Andrew R, Watson DG, Best SA, Midgley JM, Wenlong H, Petty RK. The determination of hydroxydopamines and other trace amines in the urine of parkinsonian patients and normal controls. *Neurochem Res*, 1993, 18: 1175-1177.
282. Glinka Y, Gassen M, Youdim MB. Mechanism of 6-hydroxydopamine neurotoxicity. *J Neural Transm Suppl*, 1997, 50: 55-66.

283. Mazziro EA, Reams RR, Soliman KF. The role of oxidative stress, impaired glycolysis and mitochondrial respiratory redox failure in the cytotoxic effects of 6-hydroxydopamine in vitro. *Brain Res*, 2004, 1004: 29-44.
284. Blandini F, Armentero MT, Martignoni E. The 6-hydroxydopamine model: news from the past. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14 Suppl 2: S124-129.
285. Hassani OK, Mouroux M, Feger J. Increased subthalamic neuronal activity after nigral dopaminergic lesion independent of disinhibition via the globus pallidus. *Neuroscience*, 1996, 72: 105-115.
286. Biggs CS, Fowler LJ, Whitton PS, Starr MS. Extracellular levels of glutamate and aspartate in the entopeduncular nucleus of the rat determined by microdialysis: regulation by striatal dopamine D2 receptors via the indirect striatal output pathway? *Brain Res*, 1997, 753: 163-175.
287. Przedborski S, Levivier M, Jiang H, Ferreira M, Jackson-Lewis V, Donaldson D, Togasaki DM. Dose-dependent lesions of the dopaminergic nigrostriatal pathway induced by intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine. *Neuroscience*, 1995, 67: 631-647.
288. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 1997, 388: 839-840.
289. Baba M, Nakajo S, Tu PH, Tomita T, Nakaya K, Lee VM, Trojanowski JQ, Iwatsubo T. Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol*, 1998, 152: 879-884.
290. Braak E, Sandmann-Keil D, Rub U, Gai WP, de Vos RA, Steur EN, Arai K, Braak H. alpha-synuclein immunopositive Parkinson's disease-related inclusion bodies in lower brain stem nuclei. *Acta Neuropathol*, 2001, 101: 195-201.

291. Calabresi P, Mercuri NB, Sancesario G, Bernardi G. Electrophysiology of Dopamine-Denervated Striatal Neurons - Implications for Parkinsons-Disease. *Brain*, 1993, 116: 433-452.
292. Gubellini P, Picconi B, Bari M, Battista N, Calabresi P, Centonze D, Bernardi G, Finazzi-Agro A, Maccarrone M. Experimental parkinsonism alters endocannabinoid degradation: implications for striatal glutamatergic transmission. *Journal of Neuroscience*, 2002, 22: 6900-6907.
293. Paille V, Picconi B, Bagetta V, Ghiglieri V, Sgobio C, Di Filippo M, Viscomi MT, Giampa C, Fusco FR, Gardoni F, Bernardi G, Greengard P, Di Luca M, Calabresi P. Distinct levels of dopamine denervation differentially alter striatal synaptic plasticity and NMDA receptor subunit composition. *Journal of Neuroscience*, 2010, 30: 14182-14193.
294. Maccarrone M, Gubellini P, Bari M, Picconi B, Battista N, Centonze D, Bernardi G, Finazzi-Agro A, Calabresi P. Levodopa treatment reverses endocannabinoid system abnormalities in experimental parkinsonism. *Journal of Neurochemistry*, 2003, 85: 1018-1025.
295. Picconi B, Centonze D, Hakansson K, Bernardi G, Greengard P, Fisone G, Cenci MA, Calabresi P. Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nature Neuroscience*, 2003, 6: 501-506.
296. Gubellini P, Eusebio A, Oueslati A, Melon C, Kerkerian-Le Goff L, Salin P. Chronic high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus and L-DOPA treatment in experimental parkinsonism: effects on motor behaviour and striatal glutamate transmission. *European Journal of Neuroscience*, 2006, 24: 1802-1814.
297. Oueslati A, Sgambato-Faure V, Melon C, Kachidian P, Gubellini P, Amri M, Goff LKL, Salin P. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus potentiates

- L-DOPA-induced neurochemical changes in the striatum in a rat model of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27: 2377-2386.
298. Cicchetti F, Brownell AL, Williams K, Chen YI, Livni E, Isacson O. Neuroinflammation of the nigrostriatal pathway during progressive 6-OHDA dopamine degeneration in rats monitored by immunohistochemistry and PET imaging. *European Journal of Neuroscience*, 2002, 15: 991-998.
299. Cohen G. Oxy-radical toxicity in catecholamine neurons. *Neurotoxicology*, 1984, 5: 77-82.
300. Cenci MA. Presynaptic Mechanisms of L-DOPA-Induced Dyskinesia: The Findings, the Debate, and the Therapeutic Implications. *Front Neurol*, 2014, 5: 242.
301. Drui G, Carnicella S, Carcenac C, Favier M, Bertrand A, Boulet S, Savasta M. Loss of dopaminergic nigrostriatal neurons accounts for the motivational and affective deficits in Parkinson's disease. *Mol Psychiatry*, 2014, 19: 358-367.
302. Iderberg H, Francardo V, Pioli EY. Animal Models of L-Dopa-Induced Dyskinesia: An Update on the Current Options. *Neuroscience*, 2012, 211: 13-27.
303. Cenci MA, Lindgren HS. Advances in understanding L-DOPA-induced dyskinesia. *Current Opinion in Neurobiology*, 2007, 17: 665-671.
304. Cenci MA, Whishaw IQ, Schallert T. Animal models of neurological deficits: how relevant is the rat? *Nature Reviews Neuroscience*, 2002, 3: 574-579.
305. Lundblad M, Andersson M, Winkler C, Kirik D, Wierup N, Cenci MA. Pharmacological validation of behavioural measures of akinesia and dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 2002, 15: 120-132.
306. Reavill C, Jenner P, Marsden CD. Differentiation of Dopamine Agonists Using Drug-Induced Rotation in Rats with Unilateral or Bilateral 6-Hydroxydopamine

- Destruction of Ascending Dopamine Pathways. *Biochemical Pharmacology*, 1983, 32: 865-870.
307. Hefti F, Melamed E, Sahakian BJ, Wurtman RJ. Circling behavior in rats with partial, unilateral nigro-striatal lesions: effect of amphetamine, apomorphine, and DOPA. *Pharmacol Biochem Behav*, 1980, 12: 185-188.
308. Cenci MA, Ohlin KE, Odin P. Current options and future possibilities for the treatment of dyskinesia and motor fluctuations in Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2011, 10: 670-684.
309. Blesa J, Phani S, Jackson-Lewis V, Przedborski S. Classic and New Animal Models of Parkinson's Disease. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012.
310. Meredith GE, Rademacher DJ. MPTP mouse models of Parkinson's disease: an update. *J Parkinsons Dis*, 2011, 1: 19-33.
311. Langston JW. The MPTP Story. *J Parkinsons Dis*, 2017, 7: S11-S19.
312. Dauer W, Kholodilov N, Vila M, Trillat AC, Goodchild R, Larsen KE, Staal R, Tieu K, Schmitz Y, Yuan CA, Rocha M, Jackson-Lewis V, Hersch S, Sulzer D, Przedborski S, Burke R, Hen R. Resistance of alpha -synuclein null mice to the parkinsonian neurotoxin MPTP. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99: 14524-14529.
313. Leao AH, Sarmiento-Silva AJ, Santos JR, Ribeiro AM, Silva RH. Molecular, Neurochemical, and Behavioral Hallmarks of Reserpine as a Model for Parkinson's Disease: New Perspectives to a Long-Standing Model. *Brain Pathol*, 2015, 25: 377-390.
314. Hauser DN, Hastings TG. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease and monogenic parkinsonism. *Neurobiol Dis*, 2013, 51: 35-42.

315. Deumens R, Blokland A, Prickaerts J. Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Experimental Neurology*, 2002, 175: 303-317.
316. Graham BM, Scott E. Effects of systemic estradiol on fear extinction in female rats are dependent on interactions between dose, estrous phase, and endogenous estradiol levels. *Horm Behav*, 2018, 97: 67-74.
317. Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates: hard cover edition*. Baskı. Elsevier, 2006.
318. Ungerstedt U. Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxy-dopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand Suppl*, 1971, 367: 69-93.
319. Fujita M, Nishino H, Kumazaki M, Shimada S, Tohyama M, Nishimura T. Expression of dopamine transporter mRNA and its binding site in fetal nigral cells transplanted into the striatum of 6-OHDA lesioned rat. *Brain Res Mol Brain Res*, 1996, 39: 127-136.
320. Su RJ, Zhen JL, Wang W, Zhang JL, Zheng Y, Wang XM. Time-course behavioral features are correlated with Parkinson's disease-associated pathology in a 6-hydroxydopamine hemiparkinsonian rat model. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17: 3356-3363.
321. Schallert T, Fleming SM, Leasure JL, Tillerson JL, Bland ST. CNS plasticity and assessment of forelimb sensorimotor outcome in unilateral rat models of stroke, cortical ablation, parkinsonism and spinal cord injury. *Neuropharmacology*, 2000, 39: 777-787.

322. Glajch KE, Fleming SM, Surmeier DJ, Osten P. Sensorimotor assessment of the unilateral 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease. *Behavioural Brain Research*, 2012, 230: 309-316.
323. Hamadjida A, Frouni I, Kwan C, Huot P. Classic animal models of Parkinson's disease: a historical perspective. *Behav Pharmacol*, 2019, 30: 291-310.
324. Timmerman W, Westerink BHC. Brain microdialysis of GABA and glutamate: What does it signify? *Synapse*, 1997, 27: 242-261.
325. Barbosa M, Valentao P, Andrade PB. Bioactive Compounds from Macroalgae in the New Millennium: Implications for Neurodegenerative Diseases. *Marine Drugs*, 2014, 12: 4934-4972.
326. Lull ME, Block ML. Microglial Activation and Chronic Neurodegeneration. *Neurotherapeutics*, 2010, 7: 354-365.
327. Gepdiremen A, Hacimuftuoglu A, Duzenli S, Oztas S, Suleyman H. Effects of salicylic acid in glutamate- and kainic acid-induced neurotoxicity in cerebellar granular cell culture of rats. *Pharmacol Res*, 2000, 42: 547-551.
328. Gepdiremen A, Duzenli S, Hacimuftuoglu A, Bulucu D, Suleyman H. The effects of melatonin in glutamate-induced neurotoxicity of rat cerebellar granular cell culture. *Jpn J Pharmacol*, 2000, 84: 467-469.
329. Sengul G, Coskun S, Cakir M, Coban MK, Saruhan F, Hacimuftuoglu A. Neuroprotective effect of ACE inhibitors in glutamate - induced neurotoxicity: rat neuron culture study. *Turk Neurosurg*, 2011, 21: 367-371.
330. Sonsalla PK, Albers DS, Zeevalk GD. Role of glutamate in neurodegeneration of dopamine neurons in several animal models of parkinsonism. *Amino Acids*, 1998, 14: 69-74.

331. Ambrosi G, Cerri S, Blandini F. A further update on the role of excitotoxicity in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 2014, 121: 849-859.
332. Hodge GK, Butcher LL. Pars compacta of the substantia nigra modulates motor activity but is not involved importantly in regulating food and water intake. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1980, 313: 51-67.
333. Sonne J, Reddy V, Beato MR. Neuroanatomy, Substantia Nigra. İçinde: *StatPearls*, Treasure Island (FL), 2020.
334. Kaufman MT, Churchland MM, Shenoy KV. The roles of monkey M1 neuron classes in movement preparation and execution. *Journal of Neurophysiology*, 2013, 110: 817-825.
335. Schieber MH. New views of the primary motor cortex. *Neuroscientist*, 2000, 6: 380-389.
336. Kida H, Mitsushima D. Mechanisms of motor learning mediated by synaptic plasticity in rat primary motor cortex. *Neuroscience Research*, 2018, 128: 14-18.
337. Wu T, Wang LA, Hallett M, Chen Y, Li KC, Chan P. Effective connectivity of brain networks during self-initiated movement in Parkinson's disease. *Neuroimage*, 2011, 55: 204-215.
338. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 2001, 124: 2131-2146.
339. Porter R, Lemon R. *Corticospinal function and voluntary movement*. Baskı. Oxford University Press, USA, 1993.
340. Dum RP, Strick PL. Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiology & Behavior*, 2002, 77: 677-682.

341. Nambu A, Yoshida S, Jinnai K. Projection on the Motor Cortex of Thalamic Neurons with Pallidal Input in the Monkey. *Experimental Brain Research*, 1988, 71: 658-662.
342. Hoover JE, Strick PL. Multiple Output Channels in the Basal Ganglia. *Science*, 1993, 259: 819-821.
343. Miller WC, DeLong MR. Altered tonic activity of neurons in the globus pallidus and subthalamic nucleus in the primate MPTP model of parkinsonism. İçinde: *The basal ganglia II*, Springer, 1987: 415-427.
344. Filion M, Tremblay L. Abnormal Spontaneous Activity of Globus-Pallidus Neurons in Monkeys with Mptp-Induced Parkinsonism. *Brain Research*, 1991, 547: 142-151.
345. Hutchison WD, Lozano AM, Davis KD, Saintcy JA, Lang AE, Dostrovsky JO. Differential Neuronal-Activity in Segments of Globus-Pallidus in Parkinsons-Disease Patients. *Neuroreport*, 1994, 5: 1533-1537.
346. Wichmann T, Bergman H, Starr PA, Subramanian T, Watts RL, DeLong MR. Comparison of MPTP-induced changes in spontaneous neuronal discharge in the internal pallidal segment and in the substantia nigra pars reticulata in primates. *Experimental Brain Research*, 1999, 125: 397-409.
347. Raz A, Vaadia E, Bergman H. Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. *Journal of Neuroscience*, 2000, 20: 8559-8571.
348. Soares J, Kliem MA, Betarbet R, Greenamyre JT, Yamamoto B, Wichmann T. Role of external pallidal segment in primate parkinsonism: Comparison of the effects of

- 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism and lesions of the external pallidal segment. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24: 6417-6426.
349. Chung EKY, Chen LW, Chan YS, Yung KKL. Downregulation of Glial Glutamate Transporters after Dopamine Denervation in the Striatum of 6-Hydroxydopamine-Lesioned Rats. *Journal of Comparative Neurology*, 2008, 511: 421-437.
350. Zhang YL, Tan F, Xu PY, Qu SG. Recent Advance in the Relationship between Excitatory Amino Acid Transporters and Parkinson's Disease. *Neural Plasticity*, 2016, 2016.
351. Nafia I, Re DB, Masméjean F, Melon C, Kachidian P, Goff LKL, Nicoullon A, Had-Aissouni L. Preferential vulnerability of mesencephalic dopamine neurons to glutamate transporter dysfunction. *Journal of Neurochemistry*, 2008, 105: 484-496.
352. Salvatore MF, Davis RW, Arnold JC, Chotibut T. Transient striatal GLT-1 blockade increases EAAC1 expression, glutamate reuptake, and decreases tyrosine hydroxylase phosphorylation at ser(19). *Experimental Neurology*, 2012, 234: 428-436.
353. Dervan AG, Meshul CK, Beales M, McBean GJ, Moore C, Totterdell S, Snyder AK, Meredith GE. Astroglial plasticity and glutamate function in a chronic mouse model of Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 2004, 190: 145-156.
354. Assous M, Had-Aissouni L, Gubellini P, Melon C, Nafia I, Salin P, Kerkerian-Le-Goff L, Kachidian P. Progressive Parkinsonism by acute dysfunction of excitatory amino acid transporters in the rat substantia nigra. *Neurobiology of Disease*, 2014, 65: 69-81.
355. Clapp-Lilly KL, Roberts RC, Duffy LK, Irons KP, Hu Y, Drew KL. An ultrastructural analysis of tissue surrounding a microdialysis probe. *J Neurosci Methods*, 1999, 90: 129-142.

356. Zhou F, Zhu X, Castellani RJ, Stimmelmayer R, Perry G, Smith MA, Drew KL. Hibernation, a model of neuroprotection. *Am J Pathol*, 2001, 158: 2145-2151.
357. DeBoer P, Abercrombie ED. Physiological release of striatal acetylcholine in vivo: modulation by D1 and D2 dopamine receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, 277: 775-783.
358. Santiago M, Westerink BH. Characterization of the in vivo release of dopamine as recorded by different types of intracerebral microdialysis probes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1990, 342: 407-414.
359. Lee SG, Su ZZ, Emdad L, Gupta P, Sarkar D, Borjabad A, Volsky DJ, Fisher PB. Mechanism of ceftriaxone induction of excitatory amino acid transporter-2 expression and glutamate uptake in primary human astrocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283: 13116-13123.
360. Leung TCH, Lui CNP, Chen LW, Yung WH, Chan YS, Yung KKL. Ceftriaxone Ameliorates Motor Deficits and Protects Dopaminergic Neurons in 6-Hydroxydopamine-Lesioned Rats. *Acs Chemical Neuroscience*, 2012, 3: 22-30.
361. Qu XD, Xu CS, Wang H, Xu J, Liu WR, Wang Y, Jia XY, Xie ZC, Xu ZP, Ji C, Wu AS, Yue Y. Hippocampal Glutamate Level and Glutamate Aspartate Transporter (GLAST) are Up-Regulated in Senior Rat Associated with Isoflurane-Induced Spatial Learning/Memory Impairment. *Neurochemical Research*, 2013, 38: 59-73.
362. Aoyama K, Matsumura N, Watabe M, Nakaki T. Oxidative stress on EAAC1 is involved in MPTP-induced glutathione depletion and motor dysfunction. *European Journal of Neuroscience*, 2008, 27: 20-30.
363. Dhandapani KM, Brann DW. Role of astrocytes in estrogen-mediated neuroprotection. *Exp Gerontol*, 2007, 42: 70-75.

364. Manthey D, Behl C. From structural biochemistry to expression profiling: neuroprotective activities of estrogen. *Neuroscience*, 2006, 138: 845-850.
365. Spence RD, Hamby ME, Umeda E, Itoh N, Bondar G, Lam J, Ao Y, Wisdom A, Cao YA, Sandoval F, Sofroniew MV, Voskuhl RR. Neuroprotection Mediated through Estrogen Receptor Alpha on Astrocytes. *Neurology*, 2011, 76: A356-A356.
366. Duenas M, Luquin S, Chowen JA, Torresaleman I, Naftolin F, Garciasigura LM. Gonadal Hormone Regulation of Insulin-Like Growth Factor-I-Like Immunoreactivity in Hypothalamic Astroglia of Developing and Adult-Rats. *Neuroendocrinology*, 1994, 59: 528-538.
367. Pawlak J, Brito V, Kupperts E, Beyer C. Regulation of glutamate transporter GLAST and GLT-1 expression in astrocytes by estrogen. *Molecular Brain Research*, 2005, 138: 1-7.
368. Fahn S, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K, Grp PS. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351: 2498-2508.
369. Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement Disorders*, 2001, 16: 448-458.
370. Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, Van HJ, Ferreira J, Hawker RJ, Shah L, Wheatley K, Gray R. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008.
371. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-

- European Section. Part I: Early (uncomplicated) Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 2006, 13: 1170-1185.
372. Robelet S, Melon C, Guillet B, Salin P, Kerkerian-Le Goff L. Chronic L-DOPA treatment increases extracellular glutamate levels and GLT1 expression in the basal ganglia in a rat model of Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 2004, 20: 1255-1266.
373. Pourmirbabaei S, Dolatshahi M, Rahmani F. Pathophysiological clues to therapeutic applications of glutamate mGlu5 receptor antagonists in levodopa-induced dyskinesia. *European Journal of Pharmacology*, 2019, 855: 149-159.
374. Liu J, Gao J, Tu S, Xu S, Liu Y, Shang W, Gu C, Huang Y, Han M. Neuroprotective Effects of Jitai Tablet, a Traditional Chinese Medicine, on the MPTP-Induced Acute Model of Parkinson's Disease: Involvement of the Dopamine System. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 542383.
375. Curzon P, Zhang M, Radek RJ, Fox GB. The Behavioral Assessment of Sensorimotor Processes in the Mouse: Acoustic Startle, Sensory Gating, Locomotor Activity, Rotarod, and Beam Walking. İçinde:nd, Buccafusco JJ (editörler). *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*, Boca Raton (FL), 2009.
376. Kotz C, Nixon J, Butterick T, Perez-Leighton C, Teske J, Billington C. Brain orexin promotes obesity resistance. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1264: 72-86.
377. Skidmore FM, Mackman CA, Pav B, Shulman LM, Garvan C, Macko RF, Heilman KM. Daily ambulatory activity levels in idiopathic Parkinson disease. *J Rehabil Res Dev*, 2008, 45: 1343-1348.
378. Mokry J. Experimental models and behavioural tests used in the study of Parkinson's disease. *Physiol Res*, 1995, 44: 143-150.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
<p>Adı Soyadı: İsmail Çağrı AYDIN Doğum tarihi: 03.03.1990 Doğum yeri:Erzurum Medeni hali: Evli Uyruğu: T.C. Adres: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM Tel: 05544469209 Faks: E-mail: cagri_aydin@hotmail.com</p>
Eğitim
<p>Lise: TC. Ziraat Bankası Balıkesir Fen Lisesi (2008) Lisans:Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2009-2014) Yüksek lisans: Doktora:Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı (2015-2020)</p>
Yabancı Dil Bilgisi
<p>İngilizce: İyi derecede (YDS 70.00, Eylül 2014) _____</p> <p>Almanca: _____</p> <p>Rusça: _____</p>
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
<p>Türk Farmakoloji Derneği TÜBAS 13.Bölge Erzurum Ecza Odası FENS</p>
İlgi Alanları ve Hobiler
<p>Spor, Sinema, Edebiyat</p>

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak **Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU** danışmanlığında sunulan “ **Deneysel Parkinson Hastalığı Modeli Oluşturulmuş Ratlarda Glutamat Geri Alım Parametrelerinin Ölçülmesi ve Yeni Tedavi Önerileri**” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre yazıldığını, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	4	15
Genel Bilgiler	5	30
Materyal ve Metod	6	35
Bulgular	10	10
Tartışma	3	15

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz. 26/ 10/ 2020

İsmail Çağrı AYDIN

Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU

* Tez ile ilgili YÖKTEZ'de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun .../.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

Enstitü Yönetim Kurulunun .../.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 75296309-050.01.04-E.1500123485
Konu : HADYEK Kararı.

09.12.2015

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 23.11.2015 tarihli ve 42190979-929-E.1500110261 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 27.11.2015 tarih ve 9 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 176 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Toplantı Tarihi: 27.11.2015

Toplantı Sayısı : 9

KARAR NÖ 176: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU'nun yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Deneysel Parkinson Hastalığı Modeli Oluşturulmuş Ratlarda Glutamat Geri Alınım Parametrelerinin Ölçülmesi ve Yeni Tedavi Önerileri" başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Tıp Fakültesi Dekanlığının 23.11.2015 tarih ve 42190979-929-E.1500110261 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; (Yönetmeliğin 8.maddesinin 8/h bendi gereğince, Prof.Dr.Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU, görüşmeye katılmadı ve oy kullanmadı). karar verildi.

Prof.Dr. Devriş ÖZDEMİR
Kurul Başkanı

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2314730
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#/birim=veteriner-fakultesi>

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2315563
E-Posta: vetfak@atauni.edu.tr

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
www.atauni.edu.tr adresinden doğrulama yapabilirsiniz. Doğrulama Kodu-7983471