

Parkinson Hastalığında DNA Metilasyonunun ve Beslenmeye Bağlı Bazı Faktörlerin Etkisi

The Effect Of DNA Methylation and Some Nutritional Factors in Parkinson's Disease
Aslıhan ATAR¹

¹Arş. Gör., İstanbul Beykent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, 0000-0003-2941-4269

ÖZET

Parkinson hastalığı, genetik yatkınlıkla ilişkilendirilen ve çeşitli genlerin hastalığın gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilen nörodejeneratif bir bozukluktur. Son yıllarda, Parkinson hastalığındaki epigenetik mekanizmaların önemi vurgulanmıştır. Özellikle, DNA metilasyonu gibi epigenetik değişikliklerin Parkinson hastalığının gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Parkinson hastalığıyla ilişkili genlerin DNA metilasyonunda hipo veya hipermetillenme bulunmuş ve bu durum hastalığın ilerlemesinde etkili olmuştur. Ayrıca, Parkinson hastalığında beslenme faktörlerinin önemi de dikkate alınmaktadır. Folat eksikliği, artmış homosistein seviyelerine ve dolayısıyla nörotoksositeye ve dopaminerjik hücre ölümüne sebep olarak hastalığın ilerlemesine neden olabilir. Kahve ve kafein aracılığıyla bazı gen etkileşimleri de Parkinson hastalığıyla ilişkilendirilebilir, ancak kafein metabolizması bireyler arasında farklılık gösterdiği için çalışmalar tutarsız sonuçlar vermektedir. Ağır metal olan manganee uzun süreli maruziyet, Parkinson hastalığıyla ilişkilendirilen dopaminerjik, glutamaterjik ve GABA iletimini etkileyebilir, oksidatif stresi ve nöroinflamasyonu tetikleyebilir. Bununla birlikte, Parkinson hastalığı ile epigenetik mekanizmalar arasındaki ilişkinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Parkinson hastalığının altında yatan epigenetik modifikasyonları anlamak hastalığa karşı önleyici çözümler üretilmesine ve tedavisi için yeni alternatifler sağlamaya yardımcı olacaktır. Bu derleme çalışmasında, Parkinson hastalığındaki epigenetik etkiler ve özellikle DNA metilasyonu ve beslenmeye bağlı bazı faktörlerin (folat eksikliği, kahve tüketimi, manganee) hastalık ile ilişkisi ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Beslenme, DNA metilasyonu, Epigenetik, Parkinson hastalığı

ABSTRACT

Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder that is known to be associated with genetic predisposition, with various genes shown to be implicated in its development. In recent years, the significance of epigenetic mechanisms in Parkinson's disease has been emphasized. Specifically, epigenetic changes such as DNA methylation have been demonstrated to play a role in the development of Parkinson's disease. Hypermethylation or hypomethylation of genes related to Parkinson's disease has been found, and these alterations have been shown to be influential in the progression of the disease. The importance of nutrition-related factors in Parkinson's disease is also considered. Folate deficiency, leading to increased homocysteine levels, may contribute to neurotoxicity and dopaminergic cell death, thereby promoting disease progression. Certain gene interactions through coffee and caffeine have also been associated with Parkinson's disease; however, inconsistent results have been observed due to interindividual variations in caffeine metabolism. Prolonged exposure to the heavy metal manganese is linked to Parkinson's disease as it can affect dopaminergic, glutamatergic, and GABAergic neurotransmission, induce oxidative stress, and trigger neuroinflammation. Nevertheless, further research is needed to fully understand the connection between Parkinson's disease and epigenetic mechanisms. Understanding the underlying epigenetic modifications in Parkinson's disease will aid in developing preventive strategies and provide new avenues for its treatment. In this review article, epigenetic effects in Parkinson's disease and especially the relationship between DNA methylation and some dietary factors (folate deficiency, coffee consumption, manganese) with the disease were discussed.

Keywords: Nutrition, DNA methylation, Epigenetic, Parkinson's disease

Sorumlu yazar:

Aslıhan Atar, İstanbul Beykent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.
aslihanatar@beykent.edu.tr

Başvuru/Submitted: 13.11.2023 **Kabul/Accepted:** 03.05.2024

Cite this article as: Atar A. The Effect Of DNA Methylation and Some Nutritional Factors in Parkinson's Disease. J TOGU Heal Sci. 2024;4(2):353-366.

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), dünyadaki en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır ve genellikle 60 yaşın üzerindeki yetişkinlerde görülür. Kadınlarda görülme oranı ise erkeklere göre daha fazladır (1). Parkinson hastalığı dünya genelinde yaklaşık her 1000 kişiden 1,6'sını etkilemektedir. Ayrıca, 2030 yılına kadar dünya çapında 9 milyon Parkinson hastası olması beklenmektedir (2).

Parkinson, nöropatolojik olarak beynin Substantia Nigra'sında dopaminerjik nöronların kaybı veya dejenerasyonu ve Lewy cisimlerinin varlığı ile karakterizedir. Lewy cisimcikleri optimal nöron işlevlerini bozan α -sinüklein (α Syn) ve ubikitin gibi proteinler içermektedir. Ayrıca bu bölgedeki dopaminerjik nöronların kaybı istemli hareketlerin yapılmasını zorlaştırır ve motor kontrolde belirgin bozulmalara sebep olur (3,4). Çevresel stres, toksinler, pestisitler, kötüye kullanılan ilaçlar ve yaşlanma beyinde inflamasyonu ve nörodejenerasyonu artırır. Patolojik değişiklikler, belirgin semptomlardan yirmi yıl veya daha uzun süre önce ortaya çıkabilir (5,6). Herbisit, pestisit gibi kimyasallar gibi çevresel faktörlerin yanı sıra bazı besin öğelerinin eksikliği veya besin ögesine aşırı maruziyet de PH'ye sebep olabilir.

DNA metilasyonu, insanlar üzerinde yapılan çalışmalarında en yaygın olarak karakterize edilen epigenetik işaretlerden biridir. Bu süreç, farklılaşmadan gelişime, yaşlanmaya ve hastalığa kadar birçok süreçte rol oynar (7,8). Yapılan genomik çalışmalar metilasyon süreçleri sonucu PH'de farklı gen varyantlarına rastlanmıştır (9). Ayrıca PH'de bazı genlerin hipo ve hipermetilasyona uğraması da DNA metilasyonunun hastalığın ortaya çıkışında bir etkisi olduğunu göstermektedir (10).

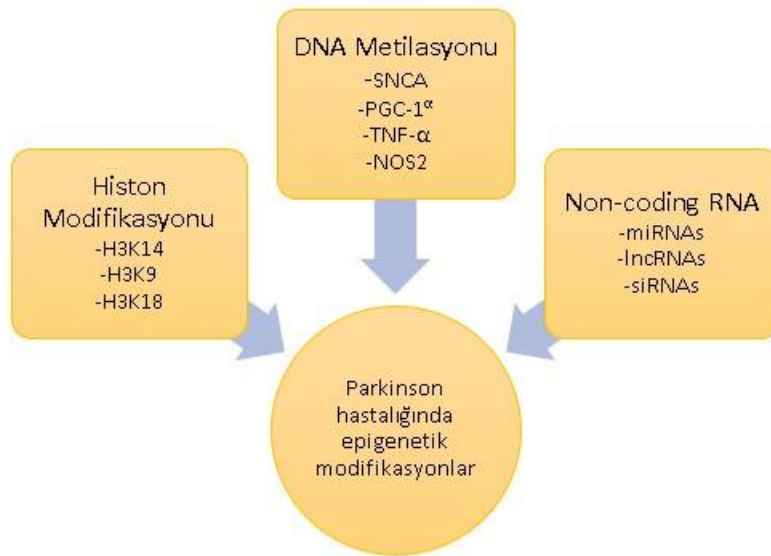
Bu derleme çalışmasında PH'de epigenetik etkileri ve özellikle DNA metilasyonun ve beslenmeye bağlı folat eksikliği, kahve tüketimi ve manganez maruziyeti gibi faktörlerle hastalık arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır.

PARKİNSON HASTALIĞI VE EPİGENETİK MODİFİKASYONLAR

Bradikinezi, istirahat tremoru, sertlik, postüral instabilite ve distoni gibi motor anormallikler, PH'nin ana klinik belirtileridir. Parkinson hastalığının en tanınmış klinik özelliği; tekrarlayan aktivitelerin hızında yavaşlık, sarkık, ifadesiz bir yüz (hipomimi), mikrografi ve istemli hareketlerin başlangıcında yavaşlıkla belirginleşen bradikinezidir (11). Genellikle, motor semptomlar vücudun bir tarafında başlar ve zamanla yavaş yavaş karşı tarafa yayılır. Motor semptomların varlığına rağmen, PH'nin önemli bir bileşeni olarak kabul edilen motor olmayan semptomlar da bulunur ve hem dopaminerjik hem de dopaminerjik olmayan işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (12).

Genetik varyasyonun, genel PH gelişme riskine yaklaşık %25 oranında katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir (13,14). Parkinson hastalığındaki genetik araştırmalar; hastalığın çok sayıda monojenik formunun ve nörodejenerasyon riskini artıran çeşitli genetik faktörlerinin tanınmasına yol açmıştır (15). Polymeropoulos ve arkadaşları 1997 yılında otozomal dominant PH'li ailelerle ilişkili olarak α -sinüklein geni SNCA'da bir mutasyon keşfetmiştir (16). Soyağacı ve kohort çalışmaları, dopamin eksikliği ile ilişkili çok sayıda duyarlılık geni ve lokusu tanımlamıştır. Öte yandan, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), bireysel olarak PH gelişme riskine az miktarda sebep olan çok sayıda yaygın genetik varyantı tanımlamıştır (14). Önceki çalışmalar, PH'nin otozomal baskın formlarıyla ilişkili SNCA, LRRK2 (PARK8) ve VPS35 (PARK17) veya otozomal resesif PH'ye neden olan PARKIN (PARK-2), PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7) ve ATP13A2 (PARK9) gibi hastalıkla ilişkili bazı genetik alelleri PH'nin başlangıcına dahil etmişlerdir (17). Ancak ailesel PH, tüm vakaların 10'undan azını oluşturmaktadır ve vakaların çoğu sporadiktir (18). Çoğu vakada PH'nin çevresel faktörler ve PH ile ilişkili birkaç genin mutasyonunun kombinasyonundan kaynaklanabileceği tahmin edilmektedir (19). Epidemiyolojik çalışmaların meta-analizlerinden elde edilen kanıtlar, sporadik PH riskinin çevresel faktörler tarafından modüle edildiğini doğrulamaktadır (20).

Şekil 1. Parkinson hastalığında epigenetik modifikasyonlar



Epigenetik modifikasyonlar, DNA dizisini etkilemeden gen ifadesinde meydana gelen değişiklikleri ifade eder; çeşitli çevresel faktörlere bağlı olarak yaşam boyu meydana gelirler (21). Epigenetik mekanizmalar, esas olarak DNA metilasyonu ve transkripsiyon sonrası histon

modifikasyonlarının yanı sıra mikroRNA'lar (miRNA'lar) ve diğer kodlamayan RNA'ları içeren kalıtsal ancak muhtemelen geri döndürülebilir değişiklikleri oluşturur (21,22). Epigenetik, merkezi sinir sisteminin (MSS) nörogenezi, sinaptik plastisite ve öğrenme süreci gibi çeşitli hücre işlevlerinde büyük rol oynamaktadır (19). Epigenetik mekanizmaların MSS'deki hem fizyolojik hem de patofizyolojik süreçlerde etkisi göz önüne alındığında, PH dahil olmak üzere multifaktöriyel bozuklukların gelişiminde de önemli bir rol oynar (23). Çok sayıda çalışma, PH'da nöroinflamasyonun kodlamayan RNA, DNA/RNA metilasyonu ve histon asetilasyonu gibi çeşitli epigenetik modifikasyonlar tarafından düzenlendiğini göstermiştir. Bunlar makrofajlar, T lenfositler, mikroglia ve astrositler dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerini yöneterek nöroinflamasyonu düzenler (24–28).

PARKİNSON HASTALIĞI VE DNA METİLASYONU

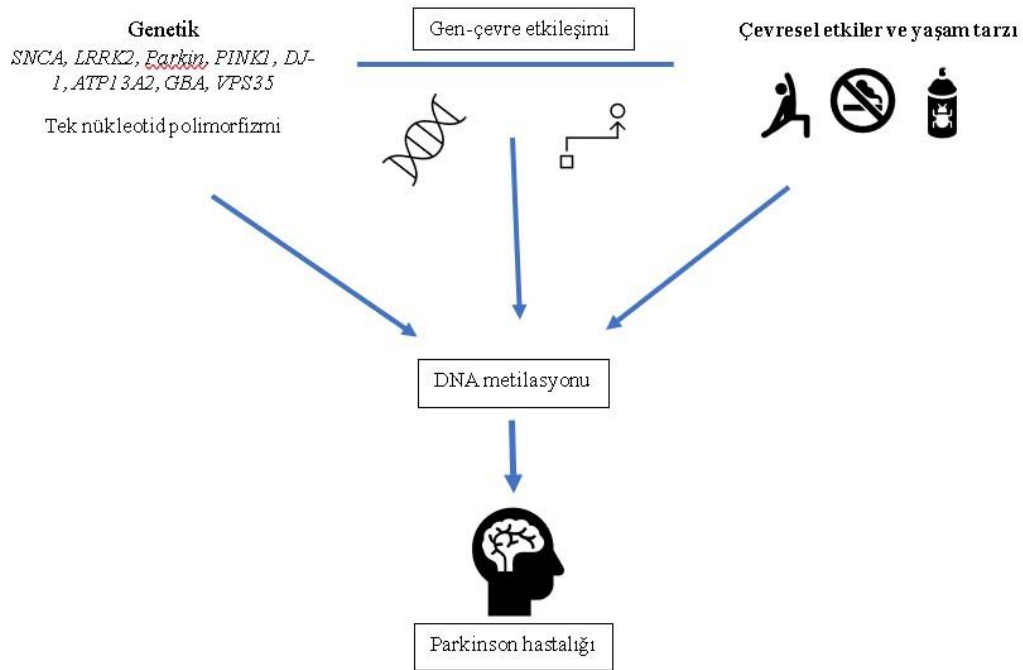
DNA metilasyonu, DNA molekülünde bulunan sitozine metil grubunu taşıyan ve 5-metilsitozin oluşturan anahtar bir enzim olan DNA metiltransferaz (DNMT) tarafından gerçekleştirilir. Bu süreçte, S-adenozil-L-metiyoninden (SAM) metil grubu, sitozine aktararak metilasyon meydana gelir. SAM, hücre metilasyonda önemli bir faktördür ve S-adenozilhomosisteine (SAH) ve son olarak homosisteine dönüşür (22,29). Homosistein seviyesindeki artış, daha yüksek mutasyon oranlarına ve DNA hasarına yol açabilir. Bu da Parkinson hastalarında dopamin üreten sinir hücrelerinde apoptozun (programlanmış hücre ölümü) aktive olmasına neden olabilir. Folat, B₆ ve B₁₂ vitaminleri ve homosistein, SAM üretimi için önemli olan tek-karbon metabolizmasında rol oynar (30).

İnsanlarda DNMT1, DNMT3a ve DNMT3b olmak üzere üç ana DNMT türü bulunur. DNMT1, DNA replikasyonunu takiben metilasyon modellerini koruyarak hemimetillenmiş DNA'ya bağlanabilir. DNMT1, yetişkin beyinlerinde yaygın olarak eksprese edilen bir DNA metilasyon stabilizatörü enzimidir ve çekirdek içerisinde bulunur (9,31). Parkinson hastalarında yapılan postmortem beyin örneği çalışmaları, DNMT1 seviyesinde azalma olduğunu göstermiştir. Araştırmalar, hücre içerisinde biriken α -sinükleinin, DNMT1 enziminin çekirdeğe ulaşmasını engelleyebileceğini ve bu durumun DNMT1'in yanlış yerleşimine ve *SNCA* geninin yukarı akımındaki CpG adaları ve diğer genlerde genel hipometilasyona yol açabileceğini göstermiştir (30,32).

Genom çapında yapılan ilişkilendirme çalışmaları ve Parkinson hastalarından elde edilen veriler üzerinde yapılan meta-analizler, DNA metilasyonunda *PARK16/1q32*, *GPNMB* ve *STX1B* gibi üç gen varyantında değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, Parkinson hastalarında *SNCA* geninin tek başına hipometillenmiş olmadığı anlaşılmaktadır (9).

Parkinson hastalığının gelişimiyle ilişkili olduğu düşünülen çeşitli genlerin hipo veya hipermetillenmiş olduğu gösterilmiştir, bu da DNA metilasyonunun hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (10). Ayrıca, dopamin taşıyıcı (DAT) geninin 5-UTR bölgesinin Parkinson hastalarında kontrol grubuna kıyasla hipermetillenmiş olduğu gösterilmiştir. DAT, dopaminerjik nöronların korunmasında rol oynar ve yapılan çalışmalar, belirli DAT gen varyantlarının Parkinson riskini artırdığını göstermiştir (33). Ayrıca, *CYP2E1* geninin promotör bölgesinin Parkinson hastalarının beyinlerinde hipometillenmiş olduğu gösterilmiştir ve bir çalışmada bu genin belirli bir tek nükleotid polimorfizminin (SNP) PH için genetik bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (22,32).

Şekil 2. Parkinson hastalığına neden olan genetik ve çevresel etkenler



Bazı çalışmalar, mitokondride yaşa bağlı değişikliklerin DNA metilasyonu yoluyla gen ekspresyonunu etkileyebileceğini ve bu durumun reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminde artışa neden olarak mitokondriyal metabolizmayı değiştirebileceğini öne sürmektedir. Bu bulgular, PH'de mitokondriyal disfonksiyonun bir parçası olabileceğini düşündürmektedir (34). Sonuç olarak, PH ile ilişkili genlerin DNA metilasyonunda hipo veya hipermetillenmiş olduğu bulunmuştur. Bu da DNA metilasyonunun PH'nin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Bunun yanı sıra, mitokondriyal disfonksiyonun da PH'de etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak, daha fazla çalışma yapılması ve mekanizmaların daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

Parkinson Hastalığında Beslenme Faktörlerinin Etkileri

1. Folat Eksikliği

Temel bir mikro besin olan folat, tek karbon metabolizmasında deoksitimidilat sentezi, pürin sentezi ve çeşitli metilasyon reaksiyonları için kritik bir kofaktördür (35). Memeliler folatı sentezleyemez ve normal seviyeleri korumak için takviye almaları gereklidir. Düşük folat seviyeleri; düşük diyet alımı, folatın zayıf emilimi ve genetik kusurlar veya ilaç etkileşimleri nedeniyle folat metabolizmasının değişmesinden kaynaklanabilir. Folat eksikliği; nöral tüp kusurları, kardiyovasküler hastalık, kanser ve bilişsel işlev bozukluğu riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (36,37). *In vitro* olarak, hücre kültüründe folat eksikliğinin nörodejenerasyonu ortaya çıkardığı ve ROS üretimini artırdığı gösterilmiştir (38).

Homosistein, metiyonin metabolizmasının ara ürünü olan sülfür içeren bir amino asittir (39). Homosistein esas olarak diyetle bulunan metiyoninden üretilir; ancak proteinojenik olmayan bir amino asit olduğu için protein sentezine katkıda bulunmaz(40). Vücuttaki homosistein, metiyonine geri dönüştürülerek veya B₆, B₁₂ vitaminleri ve folat yardımıyla sisteine dönüştürülerek metabolize edilir (41). Son yıllarda yapılan araştırmalar, genetik faktörlerin, yaşın, cinsiyetin, diyetin ve ilaçların homosistein seviyelerini etkileyebileceğini göstermektedir(42).

Folat, homosistein metabolizmasında yer alan bir kofaktördür. Düşük folat seviyeleri, homosisteninin metiyonine dönüşümünü yavaşlatır ve homosistein birikmesine sebep olur. Bu nedenle, yeterli düzeyde folat alınmaması, yüksek homosistein konsantrasyonları ile ilişkilendirilebilir(43). Benzer şekilde, B₆ ve B₁₂ vitaminlerinin diyetle düşük oranda alınması da homosistein seviyelerinin artmasına neden olabilir (44). Ayrıca, homosistein seviyeleri, tek karbon metabolizmasında yer alan enzimlerin seviyelerinin azalması sonucunda yükselme eğilimi gösterebilir. *MTHFR*, *MTRR*, *COMT* ve *TCN2* gibi genlerdeki fonksiyonel polimorfizmler, homosistein metabolizmasını etkileyebilir. Bu genlerdeki mutasyonlar, homosistein seviyelerinde artışa neden olabilir (43,45,46).

Yaşlanma süreciyle birlikte plazma homosistein düzeylerinde artışlar gözlemlenmiştir. Bunun nedeni, folat, B₆ vitamini ve B₁₂ vitamini eksiklikleri, böbrek yetmezliği ve homosisteinin ortadan kaldırılmasında rol oynayan enzimlerin aktivitesinin azalması olabilir (47). Yüksek homosistein seviyeleri hem nöronlar hem de kan damarları üzerinde toksik etkilere sahip olabilir, bu da nörodejeneratif hastalıklar ve vasküler patolojiler gibi durumlara katkıda bulunabilir (42).

Yapılan araştırmalar, homosistein ve PH arasındaki ilişkiyi incelemiştir ve Parkinson hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek homosistein seviyelerine sahip olduğunu

göstermiştir (42,48–50). Hiperhomosisteinemi, Parkinson hastalarında dopaminerjik hücre ölümüne neden olabilen nörotoksositeye yol açabilir. Bu nedenle, homosistein metabolizmasının düzenlenmesi, plazma homosistein seviyelerini düşürerek PH riskini azaltabilir (51,52). Dopamin kaybının yenilenmesi için yapılan L-DOPA tedavisi, homosistein seviyelerinde artışa neden olabilirken, diyetle alınan folat eksikliği de Parkinson hastalarında hiperhomosisteinemiye neden olabilir(53,54).

Parkinson hastalığındaki homosistein düzeyleri ve bilişsel bozukluklarla ilgili literatürdeki veriler çelişkilidir. Bazı çalışmalarda, Parkinson hastalarında hiperhomosisteinemi olan bireylerde bilişsel bozukluk olduğu bulunmuştur (49,55–58). Ancak diğer çalışmalarda, homosistein düzeyleri ile bilişsel fonksiyon bozuklukları arasında bir ilişki bulamamıştır (11,59). Parkinson hastalarında periyodik folik asit uygulamasının homosistein seviyelerini normalleştirdiği ve diyetle alınan yüksek B₆ vitamininin PH'nin başlangıç yaş riskini azalttığı gözlemlenmiştir (60).

2. Kahve Tüketimi

Dünya genelinde en yaygın tüketilen içecek olan kahve öğütülmüş ve kavrulmuş kahve çekirdeklerinin infüzyonudur. Kafein içeren kahve, uyarıcı etkileri ve aromasıyla tanınırken, MSS uyarıcısı olan kafeinin pek çok potansiyel sağlık etkisine sahip olduğu düşünülmektedir (61). Kafeinin nöroprotektif işlevi, beyindeki adenosin 2A (A₂AR) reseptörleri üzerindeki antagonist etkisine dayanmaktadır. Adenosin reseptörleri, dopaminerjik iletimin düzenlenmesinde önemli rol oynayan G proteinine bağlı reseptör süper ailesinin bir parçasıdır. A₂AR'nin varsayılan bir fonksiyonel genetik varyantının, kafein ve PH arasındaki ilişkiye aracılık edebileceği ortaya konulmuştur (62,63). Kafeinin diğer bir nöroprotektif etkisi ise spesifik nöroproteksiyon sinyal yollarını aktive ederek apoptotik hücre ölümünü önlemesidir (64).

Son zamanlarda, kahve tüketiminin PH riski üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olabileceği ileri sürülmüştür (65–69). Kahvenin tam olarak nasıl faydalı olduğu henüz tam olarak anlaşılammış olsa da PH'nin gen ifadelerine etkisi üzerine yapılan araştırmalar önem kazanmıştır. Genel olarak, kahve veya kafein aracılığıyla nöroproteksiyonun, A₂AR gen polimorfizmleri, HO (heme oksijenaz) ekspresyonları, toksik maddelere yanıt veren genler, NOS (nitrik oksit sentaz) genetik varyantları, ailesel parkinsonizm genetik duyarlılık lokusları, Cox (siklooksijenaz) ekspresyonları, glutamat reseptörleri ve *APOE* (apolipoprotein E) gen polimorfizmelerinin düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (61).

Kahvedeki kafein, PH insidansı, morfolojisi ve patofizyolojisi açısından iyileştirici nöroprotektif etkiler gösterebilir. Yapılan bir çalışmada, günlük bir fincan kahve tüketiminin

(10 yıla kadar) PH riskini %8 oranında azalttığını doğrulanmıştır (70). Finlandiya’da yapılan 13 yıllık bir kohort çalışması ise 29.335 sağlıklı bireyde yüksek kahve tüketimi ile PH arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Bu çalışma, günde en az 5 fincan kahve tüketiminin PH riskini %60 oranında azalttığını bildirmiştir (71). Başka bir çalışmada, günde üç fincanı aşan kahve tüketiminin PH başlangıç yaşını 4,8 yıl geciktirdiği, ancak aynı miktarda çay tüketiminin ise 7,7 yıl geciktirdiği gösterilmiştir. Bu bulgular, kafeinin koruyucu etkisinin yanı sıra kahvedeki diğer bileşenlerin ters etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (72). Bazı çalışmaların çayın kahveye göre etkisinin daha az olduğunu öne sürmesi kahvedeki temel koruyucu maddenin kafein olduğu düşüncesini desteklemektedir (62). Ayrıca, eikosanoil-5-hidroksitriptamid adlı bir bileşenin nörodejenerasyona karşı koruyucu etkisi olduğuna inanılsa da çay tüketimi ile benzer bir ilişki bulunmaması, kahvedeki kafeinin temel koruyucu madde olduğu iddiasını daha da güçlendirmektedir (73). Ancak, PH teşhisi konmuş hastalar arasında kafein tabletlerinin kullanılmasının hastalığın seyrini değiştirmedeği gözlemlenmiştir (74). Ayrıca, kafein metabolizması PH olan kişiler arasında farklılık gösterebilir ve bu da potansiyel olarak tutarsız koruyucu etkilere yol açabilir (69). Kahve ve kafein aracılığıyla nöroproteksiyonun PH riskini azaltabileceği düşünülse de daha fazla araştırma yapılması ve mekanizmaların daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

3. Manganez

Manganez (Mn), normal gelişim ve büyüme için gerekli olan ve besinlerde bol miktarda bulunan bir mikro besin maddesidir (75). Manganez, fizyolojik kan şekeri düzenlemesi, kemik oluşumu, bağışıklık tepkisi, üreme ve lipit, protein ve karbonhidrat metabolizması gibi birçok önemli fonksiyon için gereklidir. Glutamin sentetaz (GS), Mn süperoksit dismutaz (SOD), arginaz, serin/treonin protein fosfatazı ve piruvat dekarboksilaz gibi birçok enzim, nörotransmitterlerin üretimi ve nöronal ile glial hücre fonksiyonunu düzenlemek için Mn'yi bir kofaktör olarak kullanır (76).

Metallar beyinde veya periferik dokularda potansiyel zararlı etkilere neden olabilirler. Manganez, demir, cıva, çinko, alüminyum, bakır ve kurşun gibi metallerle uzun süreli mesleki maruziyet (<20 yıl) PH için bir risk faktörü olabilir (77). Manganez maruziyeti, manganezizm adı verilen, idiyopatik PH benzeri semptomlarla ilişkilendirilmiştir. Bu durum ilk olarak Couper (1837) tarafından havadaki aşırı Mn seviyelerine maruz kalan işçiler arasında tanımlanmıştır (78).

Nöronlarda Mn birikimi, öncelikle bazal ganglionların globus pallidusunda, substantia nigra'da ve subtalamik çekirdekte başlar ve ilerleyici nöronal dejenerasyona yol açar (79). Beyindeki Mn birikimi, sinapslardaki astrositler tarafından glutamatın uzaklaştırılma hızını

azaltır, glutamat reseptörlerinin hassasiyetini artırır ve mitokondriyal arıza, oksidatif hasar ve nöron kaybı ile sonuçlanır. Manganezin dopaminerjik, glutamaterjik nöronal sinyalleri ve GABA iletimini engellediği, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve nöroinflamasyonu indüklediği gösterilmiştir, ancak Mn'nin dopaminerjik nörodejenerasyona nasıl neden olduğu kesin olarak bilinmemektedir (80). Ayrıca, Mn maruziyeti α -sinüklein ekspresyonunu, agregasyonunu ve sitotoksitesini değiştirebilir. Manganezin α Syn'in aşırı ekspresyonunu indükleyerek agregasyon ve yanlış katlanmaya yol açtığı ve bunun da sitotoksite ile ilişkili olduğu, nöronal PC12 hücrelerinde yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (81).

Manganez toksisitesi motor ve duyu bozuklukları ile karakterizedir ve PH'ye benzer şekilde genel bradikinezi, tremor, horoz yürüyüşü ve yaygın rijidite gibi belirtiler gösterir (82). Birçok çalışma, kronik Mn aşırı maruziyeti ile PH arasındaki olası ilişkiyi araştırmış ve özellikle Mn'ye uzun süre maruz kalan işçilerde PH ile mesleki Mn maruziyeti arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir (80). Amerika'da yapılan bir kohort çalışmasında, Mn içeren dumanın doza bağlı olarak maruz kalmanın Parkinsonizm ilerlemesi ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir (83). Benzer şekilde, Güney Afrika'daki Mn maden işçileri arasında yapılan bir araştırma, kümülatif Mn maruziyetini PH belirtileri ve daha kötü yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşmıştır (84).

SONUÇ

Karmaşık bir nörolojik hastalık olan PH'nin gelişiminde hem çevresel koşullar hem de genetik faktörlerin önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Araştırmalar, DNA metilasyonunun PH'ye etkisi olduğunu göstermektedir. Özellikle, epigenetik mekanizmalar, gen ekspresyonunu düzenleyerek PH'nin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca; folat eksikliği, kahve tüketimi ve manganez gibi faktörler de PH üzerinde etkili olabilecek epigenetik mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, PH ile epigenetik yollar arasındaki bağlantı alanında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Parkinson hastalığının altında yatan epigenetik modifikasyonları anlamak tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine ve önleyici tedbirlerin oluşturulmasına yardımcı olacaktır.

Finansal Destek; Bu araştırma, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Çıkar Çatışması; Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Yazar Katkıları; AA: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Metodoloji; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

KAYNAKÇA

1. Kalia L V., Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2015; 386(9996):896–912.
2. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016; 15(12):1257–72.
3. Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, Rushton L, Levy LS. Pesticides and Parkinson's disease--is there a link? *Environ Health Perspect*. 2006; 114(2):156–64.
4. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA- Journal of the American Medical Association*. 2020;323(6):548–60.
5. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2014 Jan 1; 6(1):65–74.
6. Ceccatelli S. Mechanisms of neurotoxicity and implications for neurological disorders. *J Intern Med*. 2013; 273(5):426–8.
7. Stricker SH, Götz M. DNA-Methylation: Master or Slave of Neural Fate Decisions? *Front Neurosci*. 2018; 12(2).
8. Schaffner SL, Kobor MS. DNA methylation as a mediator of genetic and environmental influences on Parkinson's disease susceptibility: Impacts of alpha-Synuclein, physical activity, and pesticide exposure on the epigenome. *Front Genet*. 2022;13.
9. Feng Y, Jankovic J, Wu YC. Epigenetic mechanisms in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2015; 349(1–2):3–9.
10. Nies YH, Mohamad Najib NH, Lim WL, Kamaruzzaman MA, Yahaya MF, Teoh SL. MicroRNA Dysregulation in Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Front Neurosci*. 2021;15.
11. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015; 30(12):1591–601.
12. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017; 124(8):901–5.
13. Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Chang D, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol*. 2019; 18(12):1091–102.
14. Day JO, Mullin S. The Genetics of Parkinson's Disease and Implications for Clinical Practice. *Genes (Basel)*. 2021; 12(7).
15. Selvaraj S, Piramanayagam S. Impact of gene mutation in the development of Parkinson's disease. *Genes Dis*. 2019; 6(2):120–8.
16. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997; 276(5321):2045–7.
17. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2020; 19(2):170–8.
18. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E, Ioannidis JPA. Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 23:1–9.
19. Rathore AS, Birla H, Singh S Sen, Zahra W, Dilnashin H, Singh R, et al. Epigenetic Modulation in Parkinson's Disease and Potential Treatment Therapies. *Neurochem Res*. 2021; 46(7):1618–26.
20. Huang M, Barges-Carot A, Riaz Z, Wickham H, Zenitsky G, Jin H, et al. Impact of Environmental Risk Factors on Mitochondrial Dysfunction, Neuroinflammation, Protein Misfolding, and Oxidative Stress in the Etiopathogenesis of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(18).
21. Marques SCF, Oliveira CR, Pereira CMF, Outeiro TF. Epigenetics in neurodegeneration: a new layer of complexity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35(2):348–55.

22. Angelopoulou E, Paudel YN, Papageorgiou SG, Piperi C. Environmental Impact on the Epigenetic Mechanisms Underlying Parkinson's Disease Pathogenesis: A Narrative Review. *Brain Sci.* 2022; 12(2).
23. Karakaidos P, Karagiannis D, Rampias T. Resolving DNA Damage: Epigenetic Regulation of DNA Repair. *Molecules.* 2020; 25(11).
24. Rasheed M, Liang J, Wang C, Deng Y, Chen Z. Epigenetic Regulation of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(9).
25. Sriram K, Matheson JM, Benkovic SA, Miller DB, Luster MI, O'Callaghan JP. Deficiency of TNF receptors suppresses microglial activation and alters the susceptibility of brain regions to MPTP-induced neurotoxicity: role of TNF-alpha. *FASEB J.* 2006; 20(6):670–82.
26. Ridler C. Neuroimmunology: Microglia-induced reactive astrocytes-toxic players in neurological disease? *Nat Rev Neurol.* 2017 Mar 1;13(3):127.
27. Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature.* 2017; 541(7638):481–7. /
28. Tang Y, Li T, Li J, Yang J, Liu H, Zhang XJ, et al. Jmjd3 is essential for the epigenetic modulation of microglia phenotypes in the immune pathogenesis of Parkinson's disease. *Cell Death & Differentiation* 2014 21:3. 2013; 21(3):369–80.
29. Kumar S, Chinnusamy V, Mohapatra T. Epigenetics of Modified DNA Bases: 5-Methylcytosine and Beyond. *Front Genet.* 2018; 9.
30. Renani PG, Taheri F, Rostami D, Farahani N, Abdolkarimi H, Abdollahi E, et al. Involvement of aberrant regulation of epigenetic mechanisms in the pathogenesis of Parkinson's disease and epigenetic-based therapies. *J Cell Physiol.* 2019; 234(11):19307–19.
31. Hoss AG, Labadorf A, Beach TG, Latourelle JC, Myers RH. microRNA Profiles in Parkinson's Disease Prefrontal Cortex. *Front Aging Neurosci.* 2016; 8(3).
32. Desplats P, Spencer B, Coffee E, Patel P, Michael S, Patrick C, et al. Alpha-synuclein sequesters Dnmt1 from the nucleus: a novel mechanism for epigenetic alterations in Lewy body diseases. *J Biol Chem.* 2011; 286(11):9031–7.
33. Gowher H, Jeltsch A. Mammalian DNA methyltransferases: new discoveries and open questions. *Biochem Soc Trans.* 2018; 46(5):1191–202.
34. Pavlou MAS, Outeiro TF. Epigenetics in Parkinson's Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 978:363–90.
35. Ebara S. Nutritional role of folate. *Congenit Anom (Kyoto).* 2017; 57(5):138–41.
36. Blom HJ, Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34(1):75–81.
37. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica.* 2014; 44(5):480–8.
38. Ho PI, Ashline D, Dhitavat S, Ortiz D, Collins SC, Shea TB, et al. Folate deprivation induces neurodegeneration: Roles of oxidative stress and increased homocysteine. *Neurobiol Dis.* 2003; 14(1):32–42.
39. Song IU, Kim JS, Park IS, Kim Y Do, Cho HJ, Chung SW, et al. Clinical significance of homocysteine (hcy) on dementia in Parkinson's disease (PD). *Arch Gerontol Geriatr.* 2013; 57(3):288–91.
40. Smith AD, Refsum H. Homocysteine – from disease biomarker to disease prevention. *J Intern Med.* 2021; 290(4):826–54.
41. Silla Y, Varshney S, Ray A, Basak T, Zinellu A, Sabareesh V, et al. Hydrolysis of homocysteine thiolactone results in the formation of Protein-Cys-S-S-homocysteinylation. *Proteins.* 2019; 87(8):625–34.

42. Dong B, Wu R. Plasma homocysteine, folate and vitamin B12 levels in Parkinson's disease in China: A meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020; 188.
43. Lionaki E, Ploumi C, Tavernarakis N. One-Carbon Metabolism: Pulling the Strings behind Aging and Neurodegeneration. *Cells.* 2022]; 11(2).
44. Al Mutairi F. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2020; 12:117957352096223.
45. Gorgone G, Currò M, Ferlazzo N, Parisi G, Parnetti L, Belcastro V, et al. Coenzyme Q10, hyperhomocysteinemia and MTHFR C677T polymorphism in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Neuromolecular Med.* 2012; 14(1):84–90.
46. Diao HM, Song ZF, Xu HD. Association Between MTHFR Genetic Polymorphism and Parkinson's Disease Susceptibility: A Meta-analysis. *Open Medicine.* 2019; 14(1):613.
47. Xu R, Huang F, Wang Y, Liu Q, Lv Y, Zhang Q. Gender- and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China. *Sci Rep.* 2020; 10(1).
48. Kirbas S, Kirbas A, Tufekci A, Cumhuri Cure M, Cakmak S, Yazici T, et al. Serum levels of homocysteine, asymmetric dimethylarginine and nitric oxide in patients with Parkinson's disease. *Acta Clin Belg.* 2016; 71(2):71–5.
49. Zhong M, Zhu S, Gu R, Wang Y, Jiang Y, Bai Y, et al. Elevation of Plasma Homocysteine and Minor Hallucinations in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study. *Behavioural Neurology.* 2022; 4797861.
50. Christine CW, Auinger P, Joslin A, Yelapaala Y, Green R. Vitamin B12 and Homocysteine Levels Predict Different Outcomes in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2018; 33(5):762–70.
51. Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015; 29(6):522–8.
52. Shen Y, Dong Z feng, Pan PL, Xu G, Huang JY, Liu CF. Association of homocysteine, folate, and white matter hyperintensities in Parkinson's patients with different motor phenotypes. *Neurol Sci.* 2019; 40(9):1855–63.
53. Paul R, Borah A. L-DOPA-induced hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease: Elephant in the room. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1860(9):1989–97.
54. Murray LK, Jadavji NM. The role of one-carbon metabolism and homocysteine in Parkinson's disease onset, pathology and mechanisms. *Nutr Res Rev.* 2019; 32(2):218–30.
55. Rodriguez-Oroz MC, Lage PM, Sanchez-Mut J, Lamet I, Pagonabarraga J, Toledo JB, et al. Homocysteine and cognitive impairment in Parkinson's disease: a biochemical, neuroimaging, and genetic study. *Mov Disord.* 2009; 24(10):1437–44.
56. Periñán MT, Macías-García D, Jesús S, Martín-Rodríguez JF, Muñoz-Delgado L, Jimenez-Jaraba MV, et al. Homocysteine levels, genetic background, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2023; 270(1):477–85.
57. Liu X, Dong T, Zhang Y, Zhao Y, Yang J, Gu C, et al. Relationship between serum homocysteine level and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Pteridines.* 2019; 30(1):177–82.
58. Li J, Gu C, Zhu M, Li D, Chen L, Zhu X. Correlations between blood lipid, serum cystatin C, and homocysteine levels in patients with Parkinson's disease. *Psychogeriatrics.* 2020; 20(2):180–8.
59. Camicioli RM, Bouchard TP, Somerville MJ. Homocysteine is not associated with global motor or cognitive measures in nondemented older Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2009; 24(2):176–82.
60. Ibrahimagic OC, Smajlovic D, Dostovic Z, Pasic Z, Kunic S, Iljazovic A, et al. Hyperhomocysteinemia and Its Treatment In Patients With Parkinson's Disease. *Mater Sociomed.* 2016; 28(4):303.
61. Lee LK, Mhd Rodzi NAR. Addressing the Neuroprotective Actions of Coffee in Parkinson's Disease: An Emerging Nutrigenomic Analysis. *Antioxidants.* 2022; 11(8).

62. Hong CT, Chan L, Bai CH. The Effect of Caffeine on the Risk and Progression of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020; 12(6):1–12.
63. Carpenter B, Lebon G. Human Adenosine A2A Receptor: Molecular Mechanism of Ligand Binding and Activation. *Front Pharmacol*. 2017; 8(12).
64. Boulos C, Yaghi N, Hayeck R El, Heraoui GNHA, Fakhoury-Sayegh N. Nutritional Risk Factors, Microbiota and Parkinson's Disease: What Is the Current Evidence? *Nutrients*. 2019; 11(8).
65. Wang C, Zhou C, Guo T, Jiaerken Y, Yang S, Huang P, et al. Association of coffee consumption and striatal volume in patients with Parkinson's disease and healthy controls. *CNS Neurosci Ther*. 2023; 29(10): 2800-2810.
66. Ko TK. Does Drinking Coffee Reduce the Incidence of Parkinson's Disease? *Cureus*. 2023; 15(1).
67. Sipetic SB, Vlajinac HD, Maksimovic JM, Marinkovic JM, Dzoljic ED, Ratkov IS, et al. Cigarette smoking, coffee intake and alcohol consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Acta Neuropsychiatr*. 2012; 24(2):109–14.
68. Domenighetti C, Sugier PE, Sreelatha AAK, Schulte C, Grover S, Mohamed O, et al. Mendelian Randomisation Study of Smoking, Alcohol, and Coffee Drinking in Relation to Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2022; 12(1):267–82.
69. Fujimaki M, Saiki S, Li Y, Kaga N, Taka H, Hatano T, et al. Serum caffeine and metabolites are reliable biomarkers of early Parkinson disease. *Neurology*. 2018; 90(5):e404–11.
70. Tan EK, Lu ZY, Fook-Chong SMC, Tan E, Shen H, Chua E, et al. Exploring an interaction of adenosine A2A receptor variability with coffee and tea intake in Parkinson's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006; 141B(6):634–6.
71. Hu G, Bidel S, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007; 22(15):2242–8.
72. Kandinov B, Giladi N, Korczyn AD. Smoking and tea consumption delay onset of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15(1):41–6.
73. Yan R, Zhang J, Park HJ, Park ES, Oh S, Zheng H, et al. Synergistic neuroprotection by coffee components eicosanoyl-5-hydroxytryptamide and caffeine in models of Parkinson's disease and DLB. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115(51):E12053–62.
74. Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, Charland K, Pelletier A, Moscovich M, et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2012; 79(7):651–8.
75. Takeda A. Manganese action in brain function. *Brain Res Rev*. 2003; 41(1):79–87.
76. Fitsanakis VA, Au C, Erikson KM, Aschner M. The effects of manganese on glutamate, dopamine and gamma-aminobutyric acid regulation. *Neurochem Int*. 2006; 48(6–7):426–33.
77. Kwakye GF, Paoliello MMB, Mukhopadhyay S, Bowman AB, Aschner M. Manganese-Induced Parkinsonism and Parkinson's Disease: Shared and Distinguishable Features. *Int J Environ Res Public Health*. 2015; 12(7):7519–40.
78. Martins AC, Gubert P, Villas Boas GR, Meirelles Paes M, Santamaría A, Lee E, et al. Manganese-induced neurodegenerative diseases and possible therapeutic approaches. *Expert Rev Neurother*. 2020; 20(11):1109–21.
79. Bouabid S, Delaville C, De Deurwaerdère P, Lakhdar-Ghazal N, Benazzouz A. Manganese-induced atypical parkinsonism is associated with altered Basal Ganglia activity and changes in tissue levels of monoamines in the rat. *PLoS One*. 2014; 9(6).
80. Pyatha S, Kim H, Lee D, Kim K. Association between Heavy Metal Exposure and Parkinson's Disease: A Review of the Mechanisms Related to Oxidative Stress. *Antioxidants*. 2022;11(12).
81. Harischandra DS, Jin H, Anantharam V, Kanthasamy A, Kanthasamy AG. α -Synuclein protects against manganese neurotoxic insult during the early stages of exposure in a dopaminergic cell model of Parkinson's disease. *Toxicol Sci*. 2015;143(2):454–68.

82. Caudle WM. Occupational Metal Exposure and Parkinsonism. *Adv Neurobiol.* 2017; 18:143–58.
83. Dlamini WW, Nelson G, Nielsen SS, Racette BA. Manganese Exposure, Parkinsonian Signs, and Quality of Life in South African Mine Workers. *Am J Ind Med.* 2020; 63(1):36.
84. Racette BA, Nielsen SS, Criswell SR, Sheppard L, Seixas N, Warden MN, et al. Dose-dependent progression of parkinsonism in manganese-exposed welders. *Neurology.* 2017;88(4):344–51.