



Parkinson Hastalığı Patogenezinde Esansiyel Yağ Asitleri ve Kolesterolün Etkileri Effects of Essential Fatty Acids and Cholesterol in the Pathogenesis of Parkinson's Disease

Meltem Mermer¹, Hilal Yıldırım²

¹Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mersin, Türkiye.

²Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye.

Özet

Parkinson hastalığı (PH) bilişsel ve motor semptomları içeren nörodejeneratif bir hastalıktır. Beynin vücuttaki en yağlı ve yüksek oranda kolesterol içeren bir organ olması nedeniyle normal fonksiyonlarını sürdürebilmek için yağlara ve kolesterole ihtiyaç duyar. Elzem yağ asitleri beyin birçok hücrel fonksiyonunda rol almaktadır. Linoleik asit ve α -linolenik asit vücut tarafından sentezlenemediği için elzem yağ asitleri olup diyet ile alınmalıdır. Bu iki esansiyel yağ asidi daha uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) sentezi için öncüdürler. Beyin serbest PUFA seviyeleri oksidatif stres ve inflamasyon bağlı olarak artmaktadır. Ayrıca oksidatif stres beyinde yüksek seviyelerde bulunan dokosaheksanoik asit (DHA) ve araşidonik asit (AA)'in peroksidasyonuna ve bunun sonucunda da dopaminerjik sistem nörodejenerasyonuna neden olmaktadır. Diyetin esansiyel yağ asidi içeriği nörotransmitter sistemleri etkilemektedir. Kronik omega-3 (w-3) yağ asidi eksikliği dopamin reseptörü bağlanmasında azalmaya, serotonin reseptörü yoğunluğunda artışa ve dopamin metabolizmasında değişikliklere neden olabilirken substantia nigra'da görülen dopaminerjik nöron kaybının az da olsa DHA tarafından önlediği deneysel olarak gösterilmiştir. Beyin fonksiyonlarının devamlılığı için önemli olan kolesterolün de kanda normal seviyelerin üstüne çıkması beyinde oksidatif stresi ve buna bağlı olarak PH riskini arttırabilir. Diyet esansiyel yağ asitleri ve kolesterol seviyesi ile PH gelişimi riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların birbirleri ile çelişen sonuçları bulunmaktadır. Bu nedenle esansiyel yağ asitleri ve kolesterolün PH'nın oluşumu, önlenmesi ve / veya semptomları azaltma etkisi konularını kesinleştirecek daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Parkinson Hastalığı, Esansiyel Yağ Asitleri, Eikosapentanoik Asit, Dokosaheksanoik Asit, Kolesterol.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder involving cognitive and motor symptoms. Because the brain is an organ that contains the fattiest and high-cholesterol in the body, it needs fats and cholesterol to maintain normal functions. Essential fatty acids are involved in many cellular functions of the brain. Since linoleic acid and α -linolenic acid cannot be synthesized by the body, they are essential fatty acids and should be taken with diet. These two essential fatty acids are the precursors for the synthesis of longer-chain polyunsaturated fatty acids (PUFA). Brain free PUFA levels increase due to oxidative stress and inflammation. In addition, oxidative stress causes peroxidation of high levels of docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (AA) in the brain, which in turn leads to neurodegeneration of the dopaminergic system. The essential fatty acid content of the diet affects the neurotransmitter systems. Chronic omega-3 (w-3) fatty acid deficiency may lead to a decrease in dopamine receptor binding, an increase in serotonin receptor density and changes in dopamine metabolism, but it has been experimentally shown that a little amount loss of dopaminergic neurons seen in the substantia nigra is prevented by DHA. Cholesterol, which is important for the continuation of brain functions, may increase oxidative stress in the brain and the risk of PH. Studies examining the relationship between dietary essential fatty acids, cholesterol levels and the risk of developing PH have conflicting results. Therefore, more detailed researches are needed to ensure that essential fatty acids and cholesterol are involved in the formation, prevention and / or symptom reduction effect of PH.

Keywords: Parkinson's Disease, Essential Fatty Acids, Eicosapentaenoic Acid, Docosahexaenoic Acid, Cholesterol.

Giriş

Yağ asitleri genel olarak kimyasal yapılarına ve 12-26 karbon bağı arasında değişebilen zincir uzunluğuna bağlı olarak doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri olarak sınıflandırılmaktadır. Esansiyel yağ asitleri olan linoleik asit (18:2w-6) ve α -linolenik asit (18:3w-3) hücrel

fonksiyonlar için elzem yağ asitleridir ve vücut tarafından sentezlenemediği için diyet ile vücuda sağlanmalıdır. Bu iki esansiyel yağ asidi AA (20:4w-6), eikosapentanoik asit (EPA) (20:5w-3) ve DHA (22:6w-3) gibi PUFA'ların sentezi için öncüdürler. Esansiyel yağ asitleri bebeklikten yaşlanmaya kadar beyin yapısına ve fonksiyonlarında etkilidirler.

Vücuttaki en yağlı dokulardan biri olan beynin normal beyin fonksiyonlarını sürdürebilmek için yağlara ihtiyacı vardır. Esansiyel yağ asitleri beyin nörotransmitterlerin sentezi ve fonksiyonlarında görev almaktadır (1-3).

Kolesterol yaşamın her döneminde nöronal fizyoloji için önemli bir bileşendir. Hücre zar ve miyelin için önemli bir yapısal bileşen olmakla beraber sinaps ve dendrit oluşumu için gereklidir. Bu nedenle beyindeki kolesterol seviyesi sağlıklı beyin fonksiyonları için önemlidir. Nöronlardaki kolesterol miktarının azalması sinaptik vezikül ekzositozunu, nöronal aktiviteyi ve nörotransmisyonu bozar, dendritik omurga ve sinaps dejenerasyonuna neden olmaktadır (4).

Parkinson hastalığı (PH), ikinci en sık görülen nörodejeneratif hastalık olup genellikle 55-60 yaşları arasında açığa çıkmaktadır. Başlangıç yaşlarında görülme sıklığı 20/100.000 iken 70'li yaşlarda 120/100.000'e çıkmaktadır. Dünyada yaklaşık olarak 4,5 milyon kişiyi etkilemekte olup, 2030 yılında ise prevalansın 2 katına çıkacağı tahmin edilmektedir (5-7). Türkiye'de ise yaklaşık olarak 202/100.000 görülme sıklığı ile 130 bin civarında Parkinson hastası olduğu düşünülmektedir (8, 9). Özellikle DHA eksikliği sonucunda gelişen kortekste dopamin vezikül yoğunluğunun azalması ve dopaminerjik mezokortikolimbik yolun bozulması, w-3/w-6 oranına bağlı olarak gelişebilen bozulmuş membran akışkanlığı, gen ekspresyonunda bozulmalar, artan lipit peroksidasyonu ve prostaglandin üretimi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (3). Ayrıca PH dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalıkta beyin kolesterol metabolizmasında bozukluk görülebilmektedir (4). Bu derlemede esansiyel yağ asitleri ve kolesterol ile PH arasındaki ilişki incelenmiştir.

Yağ Asitleri ve Beyin

Beyin nöronlar ve glial hücreler, astrositler ve oligodendrositler olmak üzere üç ana hücre tipinden oluşmakta olup nöronlar beynin yaklaşık olarak 1/4'ini oluşturmaktadır. Yağ asitleri beyin yapısındaki ana bileşenlerdir ve temel hücre yapısında oldukları için serebral hücre membran işleyişine katılmaktadırlar. Vücutta yağ dokusundan sonra sinir dokusu en yüksek seviyede lipit konsantrasyonuna sahiptir. Nöronal membranın yaklaşık %50'si yağ asitlerinden oluşurken, miyelin kılıfında bu oran %70'tir. Sinir sistemindeki üç yağ asidinden bir tanesi çoklu doymamış yağ asidi olup genellikle fosfolipidlerin 2. pozisyonu AA, adrenik asit (22:4w-6), dokosapentaenoik asit (22:5w-3) ve özellikle DHA'dır (2, 10). Farelerde yapılan incelemede hipokampus, frontal ve oksipital kortekstin doymuş yağ asidi; orta beyin, pons medulla ve serebellum ise tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) bakımından zengin olduğu görülmüştür. Bölgeler arasındaki bu farklılık gri veya beyaz madde miktarlarına bağlıdır (11-13).

Beyinde stabil olan protein bileşeninin aksine lipit bileşeni daha yüksek bir değişim oranına sahiptir (2). Eikosapentanoik asit ve ondan yüzlerce kat daha fazla olan DHA gibi yüksek seviyede bulunan PUFA'ların membran bileşimindeki seviyesi diyet içeriğinden etkilenirken doymuş yağ asidi veya MUFA

seviyeleri diyetten etkilenmemektedir. Diyetle α -linolenik asit eksikliği tüm beyin bölgelerinde DHA seviyesinde azalmaya ve bu durumu telafi edici olarak daha yüksek w-6 seviyelerine neden olmaktadır. Hipofiz bezi ve frontal korteks w-3 PUFA eksikliğine karşı daha hassastır. Elzem yağ asitleri membran akışkanlığını, membran enzim aktivitelerini ve eikosanoid sentezini etkileyen sayısız hücre fonksiyonunda rol oynamaktadır (1, 11-14). Lipid peroksidasyonu, akışkanlık veya geçirgenlik gibi membran özelliklerini değiştirerek ve enzimatik aktiviteleri etkileyerek birçok hücre fonksiyonu etkileyebilmektedir (15).

Lipid homeostazının korunması, normal nöronal fonksiyonlar için önemli bir faktördür ve PUFA durumundaki değişiklikler Alzheimer hastalığı başta olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Serebral lipit metabolizmasının veya taşınmasının modülasyonunun PH ile ilişkili olabileceğini düşündüren çeşitli nedenler vardır. Bunlar α -sinüklein (α S)'in lipit bağlayıcı bir protein olması, PH olan bireylerin dokularında Lewy cisimleri ve nöromelanin ile ilişkili lipitlerin birikmesidir (16, 17). Yüksek lipit peroksit ve azalmış PUFA seviyeleri substantia nigra'da oksidatif stres nedenleri arasında yer almaktadır (18).

Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı substantia nigra'da bulunan dopaminerjik nöronların kaybı nedeniyle dopamin seviyelerinde azalma ve buna bağlı olarak motor kontrolünde bozulma ile karakterize kronik nörodejeneratif hastalıktır. Temel belirtileri dinlenme titremesi, hareket yavaşlığı, sertlik ve postüral instabilitedir. Hastalık süresince kabızlık, anosmi, depresyon, psikoz, bilişsel işlev bozukluğu ve demans gelişebilmektedir. Ana patofizyolojik mekanizmalar arasında mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres bulunmaktadır (19). Klinik semptomlar çoğunlukla yaşa bağlı olan nöronal kayıp, hücre ölümü ve substantia nigra dejenerasyonu ile görülmektedir. Parkinson hastalarının %30-40'ında substantia nigra nöronlarında kompleks I hasarı bulunur. Bu hasar beynin diğer bölümlerini etkilememektedir (20, 21).

Parkinson hastalığının diğer önemli patolojik özelliği, ana protein bileşeni α S olan Lewy cisimlerinin hücre içerisinde birikmesidir (22). Alfa-sinüklein merkezi sinir sisteminde yüksek oranda eksprese edilen ve beyindeki toplam sitozolik proteinin %0,5-1'ini temsil eden presinaptik terminallerde yoğun olarak bulunan ve küçük, doğal olarak katlanmış bir sitoplazmik proteindir. Parkinson hastalarında α S fibrilleri olduğu görülmektedir. Normalde monomerik yapılandırılmamış protein olan α S, membran lipitleri etkileşimi sonucu fibrilasyon ile yapısal değişikliklere uğrar (15, 23).

Esansiyel Yağ Asitleri ve Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığında oksidatif stres ve lipit peroksidasyonu dopaminerjik sistem nörodejenerasyonu ile doğrudan ilişkilidir. Beyindeki oksidatif stres, beyinde yüksek konsantrasyonda bulunan DHA ve AA'nin lipit peroksidasyon reaksiyonuna neden olmaktadır. Serbest radikaller ve lipit peroksidasyon ürünleri, nöron hasarına ve nörofilament

ekspresyonunda azalmaya neden olabilmektedir. Lipitler hasarı ile birlikte mitokondriyal fonksiyon, iyon dengesi ve membran bütünlüğünde bozulma gibi hücre nekrozuna neden olan faktörler gelişmeye başlamaktadır (24). Dokosaheksanoik asit proinflamatuvar sitokinlerin, hücre adezyon moleküllerinin ve monositlerin endotel hücreleri üzerindeki inflamasyon etkisini azaltmaktadır. Ayrıca DHA'nın bu antiinflamatuvar etkisi PH hastalarında karakterize olan mikroglial aktivasyonu da inhibe etmektedir (25, 26).

Oksidatif hasar ve inflamasyon aynı zamanda PH'da görülen nigral hücre hasarına da neden olmaktadır (27, 28). Deneysel fare modellerinde DHA tedavisinin PH'nda nöroprotektif etki göstermiştir. Ayrıca DHA'nın asit'in substantia nigra kısmen dopaminerjik nöron kaybını önlediği ve azda olsa deneysel PH modelinde beyindeki lipid oksidasyonunda azalma sağladığı görülmüştür (21). Omega-3 mikroglial aktivasyona dâhil olan önemli bir transkripsiyon faktörü nükleer faktör-kB'nin lipopolisakarit kaynaklı aktivasyonunu inhibe ederek dopaminerjik nöronların zarar görmesini engelleyebilmektedir (29). Ayrıca günlük 5-10g DHA tüketiminin parkinson hastası insan olmayan primatlarda levodopa kaynaklı diskinezilerin gelişimini azaltabileceği veya şiddetini azaltabileceği bildirilmiştir (30).

Beynin yaklaşık %60'ının lipitten oluşması ve beyinde lipid sentezinin esansiyel yağ asitleri gerektirmesi, diyet ile yağ asidi tüketimindeki dengenin beyin fonksiyonu için çok önemli olduğunu düşündürmektedir (31). Diyetin esansiyel yağ asidi içeriği ile nörotransmitter sistemlerindeki değişiklikler arasında bir ilişki vardır. Kronik w-3 yağ asidi eksikliği genç ve yaşlı sıçanların ön korteksinde dopamin reseptörü bağlanmasında azalma, serotonin reseptörü yoğunluğunda artış ve dopamin metabolizmasında değişikliklere neden olmuştur (32). Ratlarla yapılan çalışmalarda yetersiz α -linolenik asit tüketimi sonucunda beynin tüm bölgelerinde w-3 seviyesinin azalırken w-6 seviyelerinin yükseldiği, özellikle frontal kortekste dopamin reseptörleri (D2) ve endojen dopamin seviyelerinde önemli düşüşler görülmüştür (12, 33, 34). Bununla birlikte yüksek yağ içeren diyet (günlük enerjinin %60'ı yağ) ile beslenen hayvanlarda insülin duyarlılığının azaldığını ve buna bağlı olarak substantia nigra'da daha fazla miktarda dopamin tükendiği ayrıca oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir. Tüm bu bulgular ile yüksek oranda yağ içeren bir diyetin ve bunun sonucunda ortaya çıkan insülin direncinin ve dopamine özgü toksine maruz kalmanın ardından PH gelişimi için eşiği azaltabileceği bildirilmiştir (35).

Membran lipidleri ile α S bağlanmasının fizyolojik sonuçları ise tam olarak anlaşılmamıştır. Serbest veya fosfolipidlerde esterlenmiş formda olan PUFA'lara maruz kaldığında α S'in multimerizasyonu gerçekleşmektedir. Oksidatif stres ve inflamasyon gibi yaşa bağlı artış gösteren faktörler serbest PUFA seviyelerini artırmaktadır. Oksidatif stres kaynaklı PUFA peroksidasyonu, α S'in özelliklerini etkileyerek mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna ve PH gelişimine katkıda bulunabilmektedir (15, 36). Alfa-sinüklein toplanmasının hem yağ asidinin uzunluğuna hem de çift bağ sayısına bağlı olduğu doğrulanmıştır. Alfa-sinükleinin alfa-sarmal formasyona dönüşümü, hem AA hem de DHA

varlığında gözlenmiştir. Ancak doymuş yağ asitleri bu değişikliğe neden olmamaktadır (37). Galvagnion ve ark.'nın (23) yaptığı çalışmada, α S'in farklı membran tiplerine bağlanmasına rağmen sadece çözünür lipitlerin varlığında amiloid fibrilleri oluşturduğu gösterilmiştir. Araştırma sonucunda sadece sulu çözeltide en yüksek çözünürlüğe sahip lipitlerin α S toplanmasını tetiklediği ve kısa doymuş hidrokarbon zincirleri bulunan lipitlerin varlığında toplanmanın arttığı görülmüştür.

Parkinson hastalığında nöropsikiyatrik bozukluklar da motor semptomlar kadar yaşam kalitesini etkilemektedir. Hastaların yaklaşık %28-58'inde bir yıl sonrasında depresyon geliştiği görülmektedir (38, 39). Günlük 800mg DHA ve 290mg EPA takviyesi ile altı ayın sonunda depresif belirtileri azalabilmektedir (40). Beyne aktif taşınması iyi anlaşılmasına rağmen, güçlü kanıtlar DHA'nın beyne kolayca girdiğini göstermektedir (30). Tedavilerinde antidepresan olsun veya olmasın balık yağı alan PH olan bireylerin depresif semptomlarında düzelleme görülmüştür. Antidepresan etkisi nedeni ile w-3 tüketiminin tek başına veya başka bir ilaçla adjuvan tedavi olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir (41).

Parkinson hastalığında çeşitli diyet faktörlerini inceleyen eski tarihli çalışmaların (42-46) yanı sıra daha yakın zamanda yapılmış ve diyet yağ içeriği ile PH arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar da mevcut olup farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Diyet toplam yağ miktarının PH gelişiminde etkisi bulunmadığı ancak doymuş yağ ve w-6 yağ asitleri tüketim miktarı ile PH riski arasında zayıf ilişki görülmüştür (Tablo 1) (47-51).

Tablo 1. Diyet esansiyel yağ asitleri ve parkinson hastalığı

Çalışma	Örneklem	Sonuç
Chen H ve ark. (2003) (47)	191 PH (E) (1986-1998) 168 PH (K) (1980-1998)	Erkekler için diyet PUFA içeriğinin (toplam enerjinin %5'i) doymuş yağ ile değiştirilmesi PH riskini yükseltebilir.
Dong J ve ark. (2014) (48)	318.257 katılımcı 1087'si PH	Yağ tüketimi PH ile ilişkili değildir. Omega-6 ile zayıf pozitif ilişkilidir.
Kamel F ve ark. (2014) (49)	89 PH 336 kontrol	Yüksek oranda PUFA, düşük oranda doymuş yağ asidi tüketimi PH riskini azaltmaktadır.
Miyake Y ve ark. (2010) (50)	249 PH 368 kontrol	Yüksek araşidonik asit artmış PH riski ile ilişkili olabilir.
Tan LC ve ark. (2016) (51)	63.257 E/K, 45-74 yaş (1993-1998)	Diyet doymuş yağ asitleri, w-3 ve w-6 yağ asitleri içeriği ile PH riski arasında önemli bir ilişki yoktur.

PH: Parkinson hastalığı; PUFA: Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri
E: Erkek, K:Kadın; w-3: Omega 3, w-6: Omega 6

Ayrıca Rotterdam çalışmasında diyet doymuş yağ, kolesterol veya trans yağ içeriği ile PH arasında bir ilişki bulunamazken, doymamış yağ asitlerinin yüksek miktarda tüketimi ile PH'na karşı korunabileceği bildirilmiştir (52).

Diyet yağ içeriği ile Parkinson hastalığı gelişme riski arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar kesin sonuçlar vermese de diyetle DHA eksikliğinin nigrostriatal sistemin oksidatif etkilere karşı homeostazını sürdürme yeteneğinin azaldığı, dopamin nöronlarında azalan hücre sayısının yanı sıra hücrelerde fonksiyon kaybı da gözlenmiştir ve PH riskini artırabileceği düşünülmüştür (53-55).

Kolesterol ve Beyin

Kolesterol hem beyin hem de periferik dokudaki plazma zarı için önemli bir yapısal bileşendir. Membran oluşturmak ve sürdürmek, membran akışkanlığını düzenlemek için gereklidir. Beyin tüm vücut kolesterolünün yaklaşık %20'sini içerir (4). Beyin kolesterolünün %70'inin miyelin ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Beyaz maddenin yarısından fazlası miyelinden oluştuğu için beyin vücuttaki kolesterol açısından en zengin organ olması olağandır (56). Beyin kendi kolesterol sentezleyebilse de diyet kolesterol içeriğindeki artışın beyin kolesterol içeriğini arttırdığı gösterilmiştir (4, 57).

Nörodejeneratif bozukluklarda beyin kolesterol seviyeleri ve devri etkilenmektedir. Beyinde kolesterol taşıma ve geri dönüşüm kapasitesinin bu tür hastalıkların gelişimi için önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (56).

Kolesterol ve Parkinson Hastalığı

Hiperkolesterolemi beyinde oksidatif strese ve buna bağlı nöropatolojik-oksidatif değişikliklere neden olabilmektedir. Beyin hücrel metabolizma sonucu oluşan toksik serbest radikalleri doğrudan detoksifiye edebilen süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi kendi antioksidan savunma enzimlerine sahiptir. Hiperkolesterolemik hayvan modellerinin beyinlerinde bu enzimlerin aktivitesi önemli ölçüde azalmıştır. Ayrıca hiperkolesterolemide glutatyon seviyesi de azalarak oksidatif stresi tetikler. Bu durum oksidatif hasara ve nörotoksiteyi destekleyen endoplazmik retikulum stres yanıtına neden olur (58). Yüksek kan kolesterol seviyeleri sadece oksidatif strese, mitokondriyal disfonksiyona ve enflamasyona neden olmakla kalmaz aynı zamanda α S toplanmasını da etkiler (59, 60). Alfa-sinüklein toplanmasının yapısındaki iki kolesterol bağlayıcı alanda bulunan kolesterol tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (61).

Artan kolesterol seviyeleri ve PH arasında ters bir ilişki olduğu, daha yüksek toplam serum kolesterol konsantrasyonlarının PH'nın klinik ilerlemesinin ılımlı yavaşlaması ile ilişkili olabileceği de bildirilmiştir (62-64). Bunun yanı sıra yağ veya kolesterol yönünden zengin diyetin nörotoksinlerin neden olduğu dopaminerjik nöron kaybını şiddetlendirebileceği gösterilmiştir. Parkinson hastalığının nörodejeneratif patolojisinde kolesterol rolü halen belirsiz olup çalışmalar çelişkili bulgular sunmaktadır. Elde edilen verilere göre yüksek serum kolesterol seviyeleri gibi düşük serum düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyeleri de PH oluşumuna katkı sağlamakta ve yüksek diyet kolesterolü PH riskini artırabilmektedir (Tablo 2) (50, 62, 65-67).

Tablo 2. Kolesterol ve parkinson hastalığı

Çalışma	Örneklem	Sonuç
Miyake Y ve ark. (2010) (50)	249 PH 368 kontrol	Yüksek kolesterol tüketimi, artmış PH riski ile ilişkili olabilir.
De Lau LM. (2006) (62)	2.654 E ve 3.811 K (1990-2004)	Serum total kolesterol seviyelerinin yükselmesi, PH riskinde azalma ile ilişkilidir.
Hu G ve ark. (2008) (65)	24.773 E ve 2.153 K 25-74 yaş	Yüksek seviyedeki toplam kolesterol PH riskinin artması ile ilişkilidir.
Huang X ve ark. (2008) (66)	3.233 E, 71-93 yaş (1991-1993)	Düşük LDL-K seviyeleri artmış bir PH riski ile ilişkili olabilir.
Huang X ve ark. (2007) (67)	124 PH 112 kontrol (açlık lipit profilleri)	Düşük LDL-K seviyeleri daha yüksek PH oluşumu ile ilişkili olabilir.

PH: Parkinson hastalığı; PUFA: Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri
E: Erkek, K:Kadın; LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

Parkinsonlu bireylerin beyinlerinde reaktif oksijen türleri tarafından enzimatik olmayan şekilde üretilen hidroksile kolesterol türevinin miktarı daha yüksektir (68) ve kolesterol türevi olan 27-hidroksikolesterol α S seviyelerini artırmaktadır (69). Statin kullanımı ile α S toplanmasını azaltırken eksojen kolesterol takviyesi tersi etki yapmaktadır (60). Kolesterol ve PH ilişkisini araştıran tüm araştırmalara rağmen diyet kolesterol içeriğinin PH gelişimi üzerindeki etki mekanizması henüz netlik kazanamamıştır.

Sonuç

Diyet esansiyel yağ asitleri ve kolesterol içeriğinin PH'nda pozitif veya negatif etkisini inceleyen sınırlı sayıda araştırma mevcuttur ve aradaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır. Ancak beyinde yüksek oranlarda bulunan PUFA ve kolesterolün peroksidasyonu nedeniyle nörotransmitter sistemleri etkilendiği, yetersiz α -linolenik asit tüketiminin beyin yağ asidi örüntüsünü etkilediği ve antiinflamatuvar etkisi nedeniyle beyin DHA seviyelerinin korunmasının PH'nda ayrıca önem kazandığı görülmektedir. Bu nedenle, PH'nda görülen nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisindeki pozitif katkıları nedeniyle, belirli miktarda DHA tüketimi hastaların yaşam kalitesini artırmada yeni bir yaklaşım sunabilir. Bu bilgiler ışığında diyet esansiyel yağ asitleri ve kolesterolün PH'nın oluşumu veya semptomları üzerine etkileri konusunda daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *Int J Dev Neurosci* 2000; 18(4-5): 383-99.
2. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky D. Essential fatty acids and the brain: from infancy to aging. *Neurobiol Aging* 2005; 26(1): 98-102.
3. Chang C-Y, Ke D-S, Chen J-Y. Essential fatty acids and human brain. *J Acta Neurol Taiwan* 2009; 18(4): 231-41.

4. Zhang J, Liu Q. Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain. *Protein Cell* 2015; 6(4): 254-64.
5. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *J Neuron* 2003; 39(6): 889-909.
6. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of parkinson's disease. *J The Lancet Neurology* 2006; 5(6): 525-35.
7. Dorsey E, Constantinescu R, Thompson J, Biglan K, Holloway R, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *J Neurol* 2007; 68(5): 384-6.
8. Durmus H, Gokalp MA, Hanagasi HA. Prevalence of Parkinson's disease in Baskale, Turkey: a population based study. *Neurol Sci* 2015; 36(3): 411-3.
9. Türk Nöroloji Derneği [internet]. [07.09.2019]. <https://www.noroloji.org.tr> [
10. Bourre J. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *J of Nutrition Health Aging* 2004; 8(3): 163-75.
11. Carrié I, Clément M, de Javel D, Francès H, Bourre J-M. Specific phospholipid fatty acid composition of brain regions in mice: effects of n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency and phospholipid supplementation. *J Lipid Res* 2000; 41(3): 465-72.
12. Delion S, Chalon S, Héroult J, Guilloteau D, Besnard J-C, Durand G. Chronic dietary α -linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *J Nutr* 1994; 124(12): 2466-76.
13. Favreliere S, Barrier L, Durand G, Chalon S, Tallineau C. Chronic dietary n-3 polyunsaturated fatty acids deficiency affects the fatty acid composition of plasmalysates and phosphatidylethanolamine differently in rat frontal cortex, striatum, and cerebellum. *Lipids* 1998; 33(4): 401-7.
14. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6): 1467-76.
15. Ruid Pérez V, Darios F, Davletov B. Alpha-synuclein, lipids and Parkinson's disease. *Prog Lipid Res* 2010; 49(4): 420-8.
16. Cheng D, Jenner AM, Shui G, Cheong WF, Mitchell TW, Nealon JR, et al. Lipid pathway alterations in Parkinson's disease primary visual cortex. *J PloS one* 2011;6(2).
17. Alessandri J-M, Guesnet P, Vancassel S, Astorg P, Denis I, Langelier B, et al. Polyunsaturated fatty acids in the central nervous system: evolution of concepts and nutritional implications throughout life. *J Reproduction Nutrition Development* 2004;44(6):509-38.
18. Kidd PM. Parkinson's disease as multifactorial oxidative neurodegeneration: implications for integrative management. *J Alternative Medicine Review* 2000;5(6):502-29.
19. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2016; 172(1): 14-26.
20. Horstink MW, Van Engelen BG. The effect of coenzyme Q10 therapy in Parkinson disease could be symptomatic. *Arch Neurol* 2003; 60(8): 1170-2.
21. Ozsoy O, Seval-Celik Y, Hacıoğlu G, Yargıoğlu P, Demir R, Agar A, et al. The influence and the mechanism of docosahexaenoic acid on a mouse model of Parkinson's disease. *Neurochem Int* 2011; 59(5): 664-70.
22. Beyer K. Mechanistic aspects of Parkinson's disease: α -synuclein and the biomembrane. *Cell Biochem Biophys* 2007; 47(2): 285-99.
23. Galvagnion C, Brown JW, Ouberaï MM, Flagmeier P, Vendruscolo M, Buell AK, et al. Chemical properties of lipids strongly affect the kinetics of the membrane-induced aggregation of α -synuclein. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016; 113(26): 7065-70.
24. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35(3): 676-92.
25. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients* 2010; 2(3): 355-74.
26. Lu Y, Zhao L-X, Cao D-L, Gao Y-J. Spinal injection of docosahexaenoic acid attenuates carrageenan-induced inflammatory pain through inhibition of microglia-mediated neuroinflammation in the spinal cord. *Neuroscience* 2013; 241: 22-31.
27. Calon F, Cicchetti F. Can we prevent Parkinson's disease with n-3 polyunsaturated fatty acids? *Future Lipidol* 2008; 3(2): 133-7.
28. Whitton P. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol* 2007; 150(8): 963-76.
29. Ji A, Diao H, Wang X, Yang R, Zhang J, Luo W, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids inhibit lipopolysaccharide-induced microglial activation and dopaminergic injury in rats. *Neurotoxicology* 2012; 33(4): 780-8.
30. Samadi P, Grégoire L, Rouillard C, Bédard PJ, Di Paolo T, Lévesque D. Docosahexaenoic acid reduces levodopa-induced dyskinesias in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine monkeys. *Ann Neurol* 2006; 59(2): 282-8.
31. Agim ZS, Cannon JR. Dietary factors in the etiology of Parkinson's disease. *J BioMed Research International* 2015; 2015.
32. Wainwright PE. Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *Proceedings of the Nutrition Society* 2002; 61(1): 61-9.
33. Delion S, Chalon S, Guilloteau D, Besnard JC, Durand G. α -Linolenic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *J Neurochem* 1996; 66(4): 1582-91.
34. Zimmer L, Delpal S, Guilloteau D, Aioun J, Durand G, Chalon S. Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency alters dopamine vesicle density in the rat frontal cortex. *J Neuroscience letters. Neurosci Lett* 2000; 284(1-2): 25-8.
35. Morris JK, Bomhoff GL, Stanford JA, Geiger PC. Neurodegeneration in an animal model of Parkinson's disease

is exacerbated by a high-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299(4): 1082-90.

36. Perrin RJ, Woods WS, Clayton DF, George JM. Exposure to long chain polyunsaturated fatty acids triggers rapid multimerization of synucleins. *J Biol Chem* 2001; 276(45): 41958-62.

37. Broersen K, van den Brink D, Fraser G, Goedert M, Davletov B. α -Synuclein adopts an α -helical conformation in the presence of polyunsaturated fatty acids to hinder micelle formation. *Biochemistry* 2006; 45(51): 15610-6.

38. Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(1): 36-42.

39. Ravina B, Camicioli R, Como P, Marsh L, Jankovic J, Weintraub D, et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69(4): 342-7.

40. Pomponi M, Loria G, Salvati S, Di Biase A, Conte G, Vilella C, et al. DHA effects in Parkinson disease depression. *Basal Ganglia* 2014; 4(2): 61-6.

41. da Silva TM, Munhoz RP, Alvarez C, Naliwaiko K, Kiss Á, Andreatini R, et al. Depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega-3 fatty-acid supplementation. *Journal of Affective Disorders* 2008; 111(2-3): 351-9.

42. Anderson C, Checkoway H, Franklin GM, Beresford S, Smith-Weller T, Swanson PD. Dietary factors in Parkinson's disease: the role of food groups and specific foods. *Movement Disorders* 1999; 14(1): 21-7.

43. Hellenbrand W, Seidler A, Boeing H, Robra B-P, Vieregge P, Nischan P, et al. Diet and Parkinson's disease I. *Neurology* 1996; 47(3): 636-43.

44. Logroscino G, Marder K, Graziano J, Freyer G, Slavkovich V, Lojacono N, et al. Dietary iron, animal fats, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 13-6.

45. Scheider W, Hershey L, Vena J, Holmlund T, Marshall J, Freudenheim J. Dietary antioxidants and other dietary factors in the etiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12(2): 190-6.

46. Vieregge P, Maravic C, Friedrich H-J. Life-style and dietary factors early and late in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1992; 19(2): 170-3.

47. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. Dietary intakes of fat and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2003; 157(11): 1007-14.

48. Dong J, Beard JD, Umbach DM, Park Y, Huang X, Blair A, et al. Dietary fat intake and risk for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29(13): 1623-30.

49. Kamel F, Goldman SM, Umbach DM, Chen H, Richardson G, Barber MR, et al. Dietary fat intake, pesticide use, and Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disorders* 2014; 20(1): 82-7.

50. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara

C, Tsuboi Y, et al. Dietary fat intake and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *J Neurol Sci* 2010; 288(1-2): 117-22.

51. Tan LC, Methawasini K, Tan E-K, Tan JH, Au W-L, Yuan J-M, et al. Dietary cholesterol, fats and risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(1): 86-92.

52. De Lau L, Bornebroek M, Wittteman J, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler M. Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease: the Rotterdam study. *J Neurol* 2005; 244(12): 2040-5.

53. Ahmad SO, Park J-H, Radel JD, Levant B. Reduced numbers of dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta and ventral tegmental area of rats fed an n-3 polyunsaturated fatty acid-deficient diet: a stereological study. *J Neuroscience Letters* 2008; 438(3): 303-7.

54. Cardoso HD, dos Santos Junior EF, de Santana DF, Gonçalves-Pimentel C, Angelim MK, Isaac AR, et al. Omega-3 deficiency and neurodegeneration in the substantia nigra: involvement of increased nitric oxide production and reduced BDNF expression. *J Biochimica et Biophysica Acta* 2014; 1840(6): 1902-12.

55. Passos PP, Borba JMC, Rocha-de-Melo AP, Guedes RCA, da Silva RP, Melo Filho WT, et al. Dopaminergic cell populations of the rat substantia nigra are differentially affected by essential fatty acid dietary restriction over two generations. *J Chem Neuroanat* 2012; 44(2): 66-75.

56. Björkhem I, Meaney S. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier. *J Arteriosclerosis, thrombosis, vascular biology* 2004;24(5):806-15.

57. Ghribi O, Larsen B, Schrag M, Herman MM. High cholesterol content in neurons increases BACE, β -amyloid, and phosphorylated tau levels in rabbit hippocampus. *Exp Neurol* 2006; 200(2): 460-7.

58. Paul R, Choudhury A, Borah A. Cholesterol—a putative endogenous contributor towards Parkinson's disease. *Neurochem Int* 2015; 90: 125-33.

59. Bar-On P, Rockenstein E, Adame A, Ho G, Hashimoto M, Masliah E. Effects of the cholesterol-lowering compound methyl- β -cyclodextrin in models of α -synucleinopathy. *J Journal of neurochemistry* 2006;98(4):1032-45.

60. Bar-On P, Crews L, Koob AO, Mizuno H, Adame A, Spencer B, et al. Statins reduce neuronal α -synuclein aggregation in in vitro models of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2008; 105(5): 1656-67.

61. Fantini J, Carlus D, Yahi N. The fusogenic tilted peptide (67–78) of α -synuclein is a cholesterol binding domain. *Biochim Biophys Acta-Biomembranes* 2011; 1808(10): 2343-51.

62. De Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Serum cholesterol levels and the risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2006; 164(10): 998-1002.

63. Huang X, Alonso A, Guo X, Umbach DM, Lichtenstein ML, Ballantyne CM, et al. Statins, plasma cholesterol, and

risk of Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord* 2015; 30(4): 552-9.

64. Huang X, Auinger P, Eberly S, Oakes D, Schwarzschild M, Ascherio A, et al. Serum cholesterol and the progression of Parkinson's disease: results from DATATOP. *PLoS One* 2011; 6(8): e22854.

65. Hu G, Antikainen R, Jousilahti P, Kivipelto M, Tuomilehto J. Total cholesterol and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70(21): 1972-9.

66. Huang X, Abbott RD, Petrovitch H, Mailman RB, Ross GW. Low LDL cholesterol and increased risk of Parkinson's disease: prospective results from Honolulu-Asia Aging Study. *Mov Disord* 2008; 23(7): 1013-8.

67. Huang X, Chen H, Miller WC, Mailman RB, Woodard

JL, Chen PC, et al. Lower low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(3): 377-81.

68. Bosco DA, Fowler DM, Zhang Q, Nieva J, Powers ET, Wentworth Jr P, et al. Elevated levels of oxidized cholesterol metabolites in Lewy body disease brains accelerate α -synuclein fibrilization. *Nature Chemical Biology* 2006; 2(5): 249.

69. Marwarha G, Rhen T, Schommer T, Ghribi O. The oxysterol 27-hydroxycholesterol regulates α -synuclein and tyrosine hydroxylase expression levels in human neuroblastoma cells through modulation of liver X receptors and estrogen receptors—relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem* 2011; 119(5): 1119-36.