

# İnflamasyon ve Nörodejeneratif Hastalıklar

## Inflammation and Neurodegenerative Disorders

Dr. İhsan KARA,<sup>a</sup>  
MSc. Aynur MÜDÜROĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>İstanbul Üniversitesi  
Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü,  
İSTANBUL

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. İhsan KARA  
İstanbul Üniversitesi  
Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü,  
İSTANBUL  
sankara@istanbul.edu.tr

**ÖZET** Gelişmiş sanayi toplumlarında yaşam sürecinin uzaması yeni sorunları da beraberinde getirmektedir. İnflamasyon, ilerleyen yaş ile birlikte görülen ölüm oranı en yüksek hastalıklar olan Alzheimer, Parkinson, Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların etiolojisinde bulunmaktadır. Vurgulanmaya çalışılan inflamasyon, sistemik enfeksiyon hastalıkları sırasında görülen yaygın inflamasyondur. Bu yazıda hücresel düzeyde inflamasyondan bahsedilmektedir. Yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklarda doğal immünitede koruyuculuğunun azaldığını, TNF alfa, IL-6 ve NFkB arttığı bilinmektedir. Bu gerçeklikle yaşlanma sürecinde kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklardan korunmak amacı ile yaşam biçimi, çevre koşulları ve antioksidan maddelerin yardımcı olacağı görüşündeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** İnflamasyon, nörodejeneratif hastalık, yaşlanma

**ABSTRACT** Increasing life span of human being causes new problems in developing countries. Inflammation is in etiologies of Alzheimer, Parkinson, Huntington and neurodegenerative disorders these have highest fatal rated diseases in the human population. However, highlighted inflammation does not donate common inflammation that seen in systematic infection disorders. This task mentioned about inflammation in cellular level. TNF alpha, IL-6 and NFkB are increasing and natural immunity protectors are decreasing during aging and neurodegenerative disorders. In this reality, we think that life style, natural environment and taking antioxidants help us to protect from cardiovascular and neurodegenerative disorders during natural aging process.

**Key Words:** Inflammation; neurodegenerative diseases; aging

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S115-S118

### İNFLAMASYONUN MEKANİZMASI

**B**ir patojen, doku içine girdiği zaman lokal makrofajlardan İnterlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü (TNF  $\alpha$ ) salınmasına neden olmaktadır. Bu sitokinler endoteli uyararak endotelden başka sitokinlerinde salınmasını sağlarlar. Endotelden salınan interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve Platelet Activating Factor (PAF) gibi sitokinler lökositlerin damar duvarına doğru geç etmelerine ve damar duvarına yapışmalarına yardımcı olurlar. Lökositler damar duvarını geçerek inflamasyon bölgesine geç ederler. Damar endoteli ile lökositlerin reaksiyonlarında birçok mediyatörün etkileri görülmektedir. Lökositin endotele adezyonunda, adezyon moleküllerinden selektinler, integrinler ve immünglobulinler sorumlu-

dur. Adezyon molekülleri hücrelerin birbirlerine bağlanmasını sağlayan protein molekülleridir. Adezyon moleküllerinden selektinlerin, IL-1 ve TNF  $\alpha$  ile endotel hücrelerinin uyarılması sonucu nötrofillerin endotele yapışmalarını sağladığı ve daha sonra endotel hücrelerinden IL-8 salgılanarak kemotaktik etkinin ortaya çıktığı bilinmektedir. İnflamasyon bölgesinde kapiller permeabilitede artış, serum eksudasyonu oluşurken doku aralığında da pekçok molekülün toplandığı görülmektedir. Aktive olan inflamatuvar hücrelerinden, prostaglandinler, lökotrienler, histamin, serotonin gibi vazoaaktif aminler, kinin peptidler, serbest oksijen radikalleri, eozinofil kemotaktik faktörler, koagülasyon faktörleri gibi büyük molekül ağırlıklı proteinler salınmaktadır. Lökosit göçü ile birlikte nötrofil lökositler, monosit, makrofaj ve lenfositler inflamasyona katılmaktadır.

İnflamatuvar yanıtta, eikozanaik asit ve araşidonik asitten köken alan, prostaglandinler, lökotrienler ve tromboksanların çok önemli rol oynadıkları ortaya konulmuştur. Ayrıca araşidonik asitten sadece prostaglandin sentezi yapılmadığı fosfatidilkolin ile etkileşiminden yine önemli bir inflamasyon mediyatörü olan trombosit aktive eden faktör PAF oluştuğu bilinmektedir. Araşidonik asit birçok dokunun fosfolipidleri içinde bulunan bir yağ asidir. Fosfolipaz  $A_2$  ile fosfolipidlerden araşidonik asit salınımı olmaktadır. Fosfolipazlar tarafından serbest hale gelen araşidonik asit, prostaglandin endoperoksit sentetaz veya diğer adı ile siklooksijenaz tarafından endoperoksit  $PGG_2$ 'ye çevrilir, daha sonra da  $PGH_2$ 'yi oluşturmaktadır. Bu siklik endoperoksitler biyolojik olarak aktiftirler, yarı ömürleri otuz saniyeden kısadır.  $PGH_2$ ' den değişik hücrelerde izomerazlar aracılığı ile tromboksan  $A_2$ , prostasiklin  $PGE_2$ ,  $PGF_2a$  veya  $PGD_2$  oluşturulur. Bu mediyatörlerin yapısı benzer olmakla birlikte biyolojik etkileri çok farklıdır.  $PGI_2$  vazodilatasyona neden olur ve platelet agregasyonunu önler.  $PGE_2$  ve  $PGI_2$  inflamasyonun vasküler fazında rol oynarlar her ikisi de vazodilatatördür ve histamin, serotonin, bradikinin gibi vazoaaktif aminlerle birlikte etki ederek mikrovasküler permeabiliteyi artırırlar. Prostaglandinler T ve B lenfosit fonksiyonları üzerinde de etkilidirler. Prostaglandinler, sadece inflamasyona katkıda bulunmamakta, pek çok fizyolojik fonksiyonun yürütülmesinde de önemli rol oynamaktadırlar. Fizyolojik fonksiyonları G protein kaplı reseptörler aracılığı ile oluşturmaktadırlar.<sup>1</sup>

Akut ve kronik inflamasyonlu dokuda nötrofiller, plateletler, makrofajlar, lenfositler toplanarak prostag-

landin sentezi yaparlar ve o bölgede  $PGE_2$ ,  $PGI_2$ ,  $PGI_2a$  ve tromboksan  $A_2$  meydana getirirler. Siklooksijenaz (COX) enzimi hemo-glikoprotein yapısında bir enzimdir ve daha çok prostanoid oluşturan hücrelerin endoplazmik retikulumunda bulunur. Molekül ağırlığı 71 kDa olup iki izoformu bulunmaktadır. Bunlardan COX-1 tarafından sentez edilen prostanoidler prostoglandin ve tromboksanın fizyolojik etkilerinden sorumludur. COX-1 fizyolojik uyarılarla devamlı olarak aktiftir, bu aktivasyona bağlı araşidonik asitten  $TXA_2$ ,  $PGI_2$ ,  $PGE_2$  ortaya çıkmaktadır. COX-1'in devamlı homeostatik koşullar içinde bulunmasına rağmen COX-2 inflamatuvar uyarılarda salınmaktadır.<sup>2,3</sup>

Bu genel görüş sinir sistemi için geçerli olmadığını düşündüren çalışmalardan COX-1'in global serebral iskemide,<sup>4</sup> NMDA toksisitesinde,<sup>5</sup> travmatik beyin yaralanmalarında ve amiloid plak tarafından aktive edilen mikrogial alanlarda yüksek düzeylerde bulunduğu saptanmıştır.<sup>6,7</sup> COX-2 inhibisyonu sağlanmazsa, akut dönemde prostaglandinlerin artışına bağlı olarak vazodilatasyon ve şişlik, nosiseptif etki olarak ağrı semptomları ortaya çıkar. Kronik dönemde ise anjiogenezis, matriks metalloproteinazlarının uyarımı, hücre proliferasyona neden olduğu görülmektedir. COX-2 izoenzimi, inflamasyonlu dokularda prostaglandin üretiminden sorumlu olan inflamatuvar uyarılar ile indüklenen bir izoenzimdir. İnflamatuvar hücrelerinde IL-1, TNF  $\alpha$  gibi sitokinlerin ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin aktivasyonu sonucu hızla üretilirler.<sup>8</sup>

İnflamasyonda rol oynayan en önemli mediyatörler arasında sitokinler de yer almaktadır. Sitokinler polipeptid ailesinde yer alan ve inflamatuvar uyarılar sonucunda başlıca monositler olmak üzere pek çok hücre tarafından salınan, 10-25 kDa molekül ağırlıklı maddelerdir.<sup>9</sup>

Doğal bağışıklık yanıtlarda sitokinler esas olarak makrofaj tarafından üretilir. Edinsel immün yanıtta ise sitokinler T hücreleri tarafından salgılanır. Sitokinler genellikle bir döngü şeklinde üretilirler. Yani bir sitokin diğer sitokinleri üretmek üzere hedef hücrelerini stimüle eder. Sitokinler sinerjik olarak (iki veya daha fazla sitokinin birlikte etkisi) ya da antagonist olarak (karşıt aktivitelere neden olan sitokinler) etki edebilirler.<sup>10</sup> Sitokinler genellikle serumda bulunmazlar, salınan sitokinler ya komşu hedef hücrelere bağlanarak (parakrin etki) ya da orjinlendikleri hücreye bağlanarak (otokrin etki) endokrin tarzdan ziyade uzak hedef hücreler üzerinde etki ederler.

## YAŞLANMA SÜRECİNDE SİTOKİNLER

Yaşlanma sürecinin özelliklerinden biri pro-inflamatuar sitokin üreten hücrelerin üretimlerinde yaşlanmaya bağlı olarak düzeylerinin artmasıdır.<sup>11,12</sup> Bu durum yaşlanmada C reaktif protein ve serum amiloid A'nın kan düzeylerinde orta yaşa göre 2-4 kat artmaya neden olur.<sup>13</sup> Yaşlılarda görülen depresyonda TNF  $\alpha$  düzeyinde artmalar olduğu bildirilmiştir.<sup>14</sup> Anti ve pro-inflamatuar sitokinlerin arasındaki dengenin yaşlılık sürecinde bozulması IL-1 $\beta$ , IL -6, TNF  $\alpha$ 'nında plazma düzeylerinde artmaya uyumludur. Aynı zamanda IL-1 $\beta$ , TNF  $\alpha$  ve C reaktif protein yükselmeleri yaşlanma ile birlikte kas gücünde azalma ile uyumludur.<sup>15</sup> IL-1 $\beta$ 'nin yüksek düzeylerde üretimi diastolik kan basıncında yükselme ile birliktedir.<sup>16</sup>

## İNFLAMASYON VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

Yaşlanma tipik bir insan sorunudur, insanoğlunun doğa ile ilişkisi son yüzyıl içinde kendi lehine gelişirken yeni sorunlar gündeme yerleşmektedir. Ortalama yaşam süresi gelişmiş ülkelerde ve gelişmekte olanlarda ciddi artışlar göstermiştir. Artan süre, yaşam kalitesini her zaman beraberinde getirmemektedir. Bu gerçeklik konuya ilgi duyan bilim insanı olarak, antiaging alanında multidisipliner araştırma gerektirdiği düşüncesindeyiz.

İnflamasyon, nörodegeneratif hastalıkların nedenleri arasındadır. İnflamasyon, kızarıklık, şişlik, ısı artışı, ağrı, kas gücünde azalma ile ortaya çıkan doğal bir savunma mekanizmasıdır. İnflamasyon nedenleri: Enfek-

siyon, iskemi-reperfüzyon, toksinler, cerrahi girişimler, yanık, zehirlenme, doku hasarları, malignite ve stres (fizik, psikolojik, miks) faktörleri olarak sıralanmaktadır. Psikolojik stres altında üretilen stres hormonlarının inflamasyon etkileri ile diğer faktörlerin neden olduğu inflamasyon mekanizması benzer durumdadır.

Kazanılmış gibi görünen yıllar ekonomik verimlilikten uzak, sosyal iletişimin azalmasıyla kesildiği giderek sağlık destek fonlarına ciddi yükler getiren insanların kazanılmış yılları nörodegeneratif hastalıklar içinde yatalak durumda geçirdiği izlenimi artmaktadır. Bu kaniya destek olarak kardio vasküler hastalıklar, kanser, metabolik sendrom, nörodegeneratif hastalıklar uzayan yaşam sürecinde sıklıkla görülen hastalıklardır. Sıralanan bu hastalıkların temel özellikleri etiyojilerinde inflamasyonun bulunmasıdır.<sup>17,18</sup> Yaşlanmayla başlayan kas güçsüzlüğü temelinde inflamasyonun bulunduğu ileri sürülmektedir. Fizik egzersizlerin sitokin düzeylerini modüle ettiği ileri sürülmüştür.<sup>19</sup> Obesitede yüksek düzeyde bulunan TNF  $\alpha$  fizik durumun değişmesiyle (kilo kaybıyla) düşük düzeylere indiği bildirilmiştir.<sup>20</sup> TNF  $\alpha$ 'nın polimorfizm çalışmalarında, TNF  $\alpha$ 'nın yüksek düzeyleri insülin rezistansı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ile kalıtsal ilgisi vurgulanmaktadır.<sup>21,22</sup> Yaşlanmada görülen sürekli düşük düzeyli inflamasyon dolaşımdaki pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinlerin düzeylerini iki-dört kez arttırdığı saptanmaktadır.<sup>23</sup> Bununla birlikte yaşlanma sürecindeki yaşam biçimi (beslenme kültürü ve türü, örneğin: Akdeniz diyet tarzı, kuzey Avrupa diyet tarzı gibi, günlük egzersiz, alışkanlıklar -sigara-) sistemik pro-inflamatuar sitokinlerin düzeyinde değişimlerin nedenleri arasındadır.<sup>24,25</sup>

## KAYNAKLAR

1. Tsuboi K, Sugimoto Y, Ichikawa A. Prostanoid receptor subtypes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002;68-69:535-56.
2. Kaufmann WE, Andreasson KI, Isakson PC, Worley PF. Cyclooxygenases and the central nervous system. *Prostaglandins* 1997;54:601-24.
3. Phillis JW, Horrocks LA, Farooqui AA. Cyclooxygenases, lipoxygenases, and epoxygenases in CNS: their role and involvement in neurological disorders. *Brain Res Rev* 2006;52:201-43.
4. Candelario-Jalil E, González-Falcón A, García-Cabrera M, Alvarez D, Al-Dalain S, Martínez G, et al. Assessment of the relative contribution of COX-1 and COX-2 isoforms to ischemia-induced oxidative damage and neurodegeneration following transient global cerebral ischemia. *J Neurochem* 2003;86:545-55.
5. Pepicelli O, Fedele E, Berardi M, Raiteri M, Levi G, Greco A, et al. Cyclo-oxygenase-1 and -2 differently contribute to prostaglandin E2 synthesis and lipid peroxidation after in vivo activation of N-methyl-D-aspartate receptors in rat hippocampus. *J Neurochem* 2005;93:1561-7.
6. Schwab JM, Beschoner R, Meyermann R, Gözalan F, Schluesener HJ. Persistent accumulation of cyclooxygenase-1-expressing microglial cells and macrophages and transient upregulation by endothelium in human brain injury. *J Neurosurg* 2002;96:892-9.
7. Yermakova AV, Rollins J, Callahan LM, Rogers J, O'Banion MK. Cyclooxygenase-1 in human Alzheimer and control brain: quantitative analysis of expression by microglia and CA3 hippocampal neurons. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:1135-46.
8. Langenbach R, Loftin C, Lee C, Tian H. Cyclooxygenase knockout mice: models for elucidating isoform-specific functions. *Biochem Pharmacol* 1999;58:1237-46.
9. Vilcek J, Le J. Immunology of cytokines: an introduction. In: Thomson A, ed. *The Cytokine Handbook*. 4th ed. San Diego: Academic Press; 1991. p.1-17.
10. Dalmon J, Laurent M, Courtois G. The human beta fibrinogen promoter contains a hepatocyte nuclear factor 1-dependent interleukin-6-responsive element. *Mol Cell Biol* 1993;13:1183-93.

11. Fagiolo U, Cossarizza A, Scala E, Fanales-Belasio E, Ortolani C, Cozzi E, et al. Increased cytokine production in mononuclear cells of healthy elderly people. *Eur J Immunol* 1993;23:2375-8.
12. Di Iorio A, Ferrucci L, Sparvieri E, Cherubini A, Volpato S, Corsi A, et al. Serum IL-1beta levels in health and disease: a population-based study. 'The InCHIANTI study'. *Cytokine* 2003;22:198-205.
13. Caswell M, Pike LA, Bull BS, Stuart J. Effect of patient age on tests of the acute-phase response. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:906-10.
14. Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, Tracy RP, Corti MC, Cohen HJ, et al. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:639-46.
15. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Rhys Williams G, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:242-8.
16. Barbieri M, Ferrucci L, Corsi AM, Macchi C, Lauretani F, Bonafè M, et al. Is chronic inflammation a determinant of blood pressure in the elderly? *Am J Hypertens* 2003;16:537-43.
17. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
18. Hallenbeck JM. The many faces of tumor necrosis factor in stroke. *Nat Med* 2002;8:1363-8.
19. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J* 2002;16:1335-47.
20. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-30.
21. Heijmans BT, Westendorp RG, Droog S, Kluit C, Knook DL, Slagboom PE. Association of the tumour necrosis factor alpha -308G/A polymorphism with the risk of diabetes in an elderly population-based cohort. *Genes Immun* 2002;3:225-8.
22. Dalziel B, Gosby AK, Richman RM, Bryson JM, Caterson ID. Association of the TNF-alpha -308 G/A promoter polymorphism with insulin resistance in obesity. *Obes Res* 2002;10:401-7.
23. Brünsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;23:15-39.
24. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002;89:1117-9.
25. Pedersen M, Bruunsgaard H, Weis N, Hendel HW, Andreassen BU, Eldrup E, et al. Circulating levels of TNF-alpha and IL-6-relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes. *Mech Ageing Dev* 2003;124:495-502.