

Merve Çalışır ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

**İNSANLAR SÜREKLİ OLARAK MİKROPLASTİKLERE
VE NANOPLASTİKLERE (MNP'LER) MARUZ
KALMAKTADIR. İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ
OLUMSUZ ETKİLERİNE DAİR ANLAYIŞIMIZDA
ÖNEMLİ BOŞLUKLAR BULUNMASINA RAĞMEN,
MNP'LERİN FİZYOLOJİK BARIYERLERİ
GEÇEBİLECEĞİ VE İNSAN VÜCUDU İÇİNDE ÇEŞİTLİ
YERLERDE BİRİKEBİLECEĞİ GİDEREK DAHA
BELİRGİN HÂLE GELMEKTEDİR.**



Fizyolojik ortamlarda nanoplastiklerin izlenmesi ve ölçülmesindeki analitik sınırlamalar, bu parçacıkları insan vücudunda doğru bir şekilde tespit edebilmemiz ve onlara maruz kalma ile ilişkili tehlikeler arasında net bir bağlantı kurabilmemiz için birkaç yıl daha devam edebilir. Son zamanlarda ortaya çıkan birkaç çalışmanın yanı sıra, MNP'lerle benzer özelliklere sahip kimyasalların ve diğer nanomalzeme türlerinin bilgisi, MNP'lerin kan-beyin bariyerini (BBB) geçebileceğini ve potansiyel olarak insan merkezi sinir sistemine zarar verebileceğini düşündürmektedir. Burada, bu konuyla ilgili mevcut sınırlı sayıdaki çalışmaya genel bir bakış sunuyor ve MNP'lerin BBB'yi geçebileceği potansiyel yollar hakkında bir bakış açısı ortaya koyuyoruz. Ayrıca, MNP'lerin merkezi sinir sistemi (CNS) üzerinde potansiyel olarak nasıl etkiler yaratabileceğine dair başlıca mekanizmaları tartışıyor, Alzheimer hastalığı (AD), Parkinson hastalığı (PD), multipl skleroz (MS) ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi nörodegeneratif hastalıklara odaklanıyoruz. Bu bilgiler, MNP'lerin CNS üzerindeki olumsuz etkilerini araştıran özel çalışmaların geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Plastik ürünlerin artışı, geniş kapsamlı sonuçlara sahip küresel bir çevresel zorluk yaratmıştır. Çevredeki plastiklerin (fiziksel, kimyasal veya biyolojik süreçlerle) bozunması, büyük miktarda mikro- ve nanoplastik (MNP) salınımına neden olmaktadır. Mikroplastikler, boyutu 5 mm'den küçük olan plastik parçacıklar ve parçalar iken, nanoplastikler genellikle boyutu 1 µm'den küçük parçacıklar olarak tanımlanır. Bazı tanımlar nanoplastikleri 100 nm'den küçük parçacıklar olarak kabul etmektedir. Bu geniş tanımın kendisi, nanoplastiklerin araştırılması ve yönetilmesiyle ilgili zorluklara katkıda bulunabilir. Çevredeki en yaygın plastik kalıntılarının polietilen, propilen, polistiren ve polivinil klorür olduğu bildirilmektedir, ancak bu bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir ve bunların çoğunlukla sucul ekosistemlerde biriktiği görülmektedir. Son on yıllarda, MNP'lere insan ve diğer organizmaların maruziyeti, plastik atıkların endüstriyel üretimi, kullanımı ve kötü yönetimi nedeniyle önemli ölçüde artmıştır.

Organizmalar MNP'lere esas olarak inhalasyon ve ingestiyon yoluyla maruz kalmaktadır (Şekil 1). İnsanların havayla ilgili maruziyeti hem iç hem de dış ortamlarda meydana gelebilir, ancak MNP konsantrasyonu ve akışı farklılık gösterir. Dış hava genellikle daha fazla akış ve dolaşıma sahip olup, daha düşük MNP konsantrasyonuna neden olur. Buna karşılık, bebeklerin ve çocukların daha fazla zaman geçirdiği iç ortamlar, beklenen daha yüksek MNP konsantrasyonları nedeniyle daha yüksek maruziyet riski taşır. Suyla taşınan maruziyet, MNP'ler için başka bir önemli yol oluşturur. İnsanlar musluk suyu içerek, tek kullanımlık plastik şişelerden içecek tüketerek, hatta çay, gazlı içecekler veya bira içerek MNP'lere maruz kalabilirler. Ayrıca, deniz ürünleri, şeker, bal ve tuz gibi çeşitli gıda kaynakları, MNP alımı için kaynaklar olarak bildirilmektedir. Çocuklar için MNP'lere maruziyet yollarının artması özellikle endişe vericidir çünkü gelişmekte olan vücutları MNP'lerin potansiyel sağlık etkilerine karşı daha hassastır.



İçme Suyu

Musluk suyu ve şişelenmiş su, litre başına 0–10⁴ parçacık içerebilir.

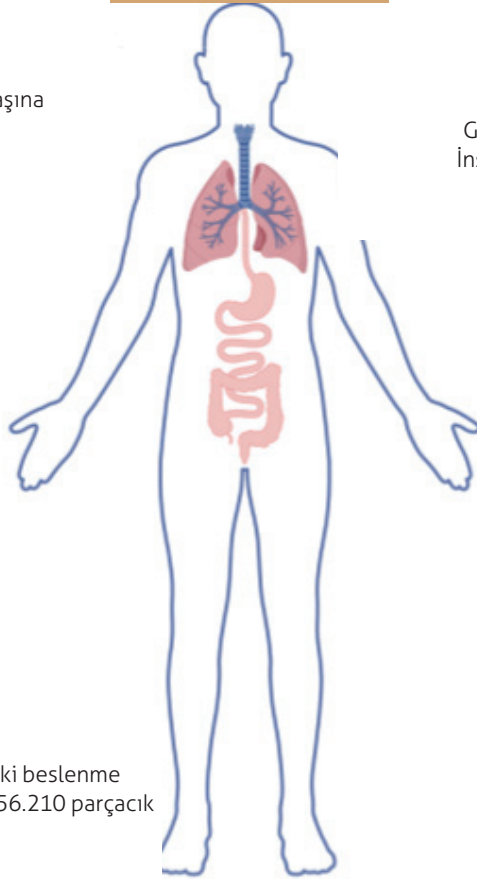


Besin Kaynakları

Parçacıkların alınması, farklı bölgelerdeki beslenme alışkanlıklarına bağlı olabilir ve yılda 123–56.210 parçacık arasında değişebilir.

Soluma

Günlük maruziyet 1583 MP/m³tür. İnsanlar günde 3000 MP soluyabilir.



Şekil 1

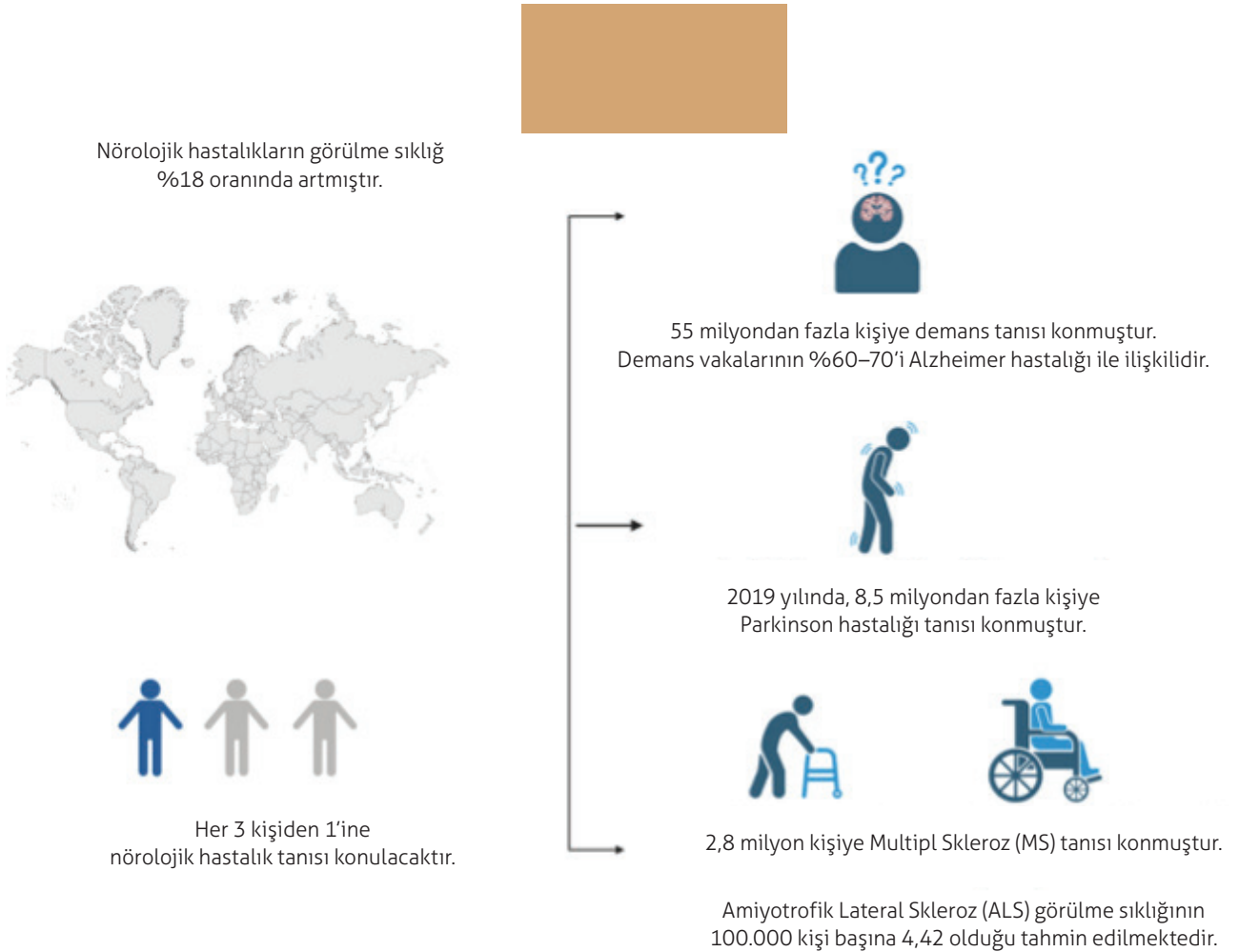
İnsanlarda MNP'lerin etkileri, insan dokusundan örnek alınmasındaki sınırlamalar ve bu parçacıkların yerinde karakterizasyonuna yönelik analitik teknikler nedeniyle tam olarak anlaşılamamıştır. İnsan vücudunda sinir sistemi, fizyolojik aktiviteleri düzenleyen çok sayıda nöron içeren karmaşık bir ağıdır. MNP'lere maruz kalmanın sinir sistemi üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar sınırlı olsa da, MNP'lerin kan-beyin bariyeri (BBB) gibi fizyolojik bariyerleri geçme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir. Beyinde MNP'lerin taşınması ve birikimi, başlıca oksidatif stresin indüklenmesi yoluyla çeşitli hasar türlerine neden olabilir ve nörodejeneratif hastalıklara karşı duyarlılığı artırabilir. Henüz bildirilmemiş olsa da, MNP'lere artan maruziyet ile nörodejeneratif hastalıklarla ilgili artan raporlar arasında potansiyel bir bağlantı olduğu görülmektedir. Bu önemli

olabilir çünkü Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından bildirilen veriler, nörodejeneratif hastalıkların yaygınlığında %18'e varan bir artış olduğunu ve bunların ölüm nedenleri arasında yedinci sırada yer aldığını göstermektedir (Şekil 2).

MNP'lerin toksisitesine dair mevcut kanıtlardan, diğer nanomalzemelerde olduğu gibi, MNP'lerin etkilerinin büyük ölçüde oksidatif stres oluşturma özelliklerinden kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Oksidatif stresin artması, sinir hücrelerinin yapısını ve işlevini etkileyebilir, nörodejeneratif hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir ve nörotransmitterlerin bozulmasına neden olabilir. Bu bozulma, özellikle asetilkolin (ACh) ve dopamin açısından endişe vericidir; çünkü bu nörotransmitterler Alzheimer hastalığı (AD) ve Parkinson hastalığı (PD) gibi nörodejeneratif hasta-

lıkların önde gelen nedenleri arasındadır. Örneğin, bazı araştırmacılar MNP'lere maruz kalmanın amiloid- β birikimini artırarak Alzheimer'a neden olabileceğini göstermiştir. Başka çalışmalar ise, MNP'lerin inflamasyonu artırarak ve sinir hücrelerinin işlev bozukluğuna neden olarak Parkinson hastalığını kötüleştirebileceğini bildirmiştir. Ayrıca, başka bir araştırma MNP'lerin oksidatif stresi artırarak nörogelişimi, davranışsal anormallikleri ve motor nöron fonksiyonlarını etkileyebileceğini ortaya koymuştur.

MNP'lere maruziyetin tehlikelerle bağlantılandırılması, bu aşamadaki bilimsel ilerleme düzeyinde hâlâ bir zorluktur. İçselleştirildikten sonra, MNP'lerin insan vücudundaki biyolojik kaderi ve dolayısıyla etkileri, parçacığın boyutu, yükü, şekli ve kimyasal bileşimi gibi fizikokimyasal



Şekil 2

özellikleri tarafından belirlenir. Bununla birlikte, bugüne kadar, MNP'lerin varlığının özelliklerine bağlı olarak beyindeki tehlikeyi tetikleyebileceğini açık ve sistematik bir şekilde gösteren bir araştırma yapılmamıştır.

Bu bakış açısı, MNP'lerin beyne potansiyel giriş yollarına genel bir bakış sağlamayı ve maruziyet ile parçacıkların fizikokimyasal özelliklerini Alzheimer hastalığı (AD), Parkinson hastalığı (PD) ve diğer nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirmeyi amaçlamaktadır.

Ayrıca, MNP'lerin adı geçen hastalıklar üzerindeki etkilerinin mekanizmalarına dair bilgiler sunmaktadır.

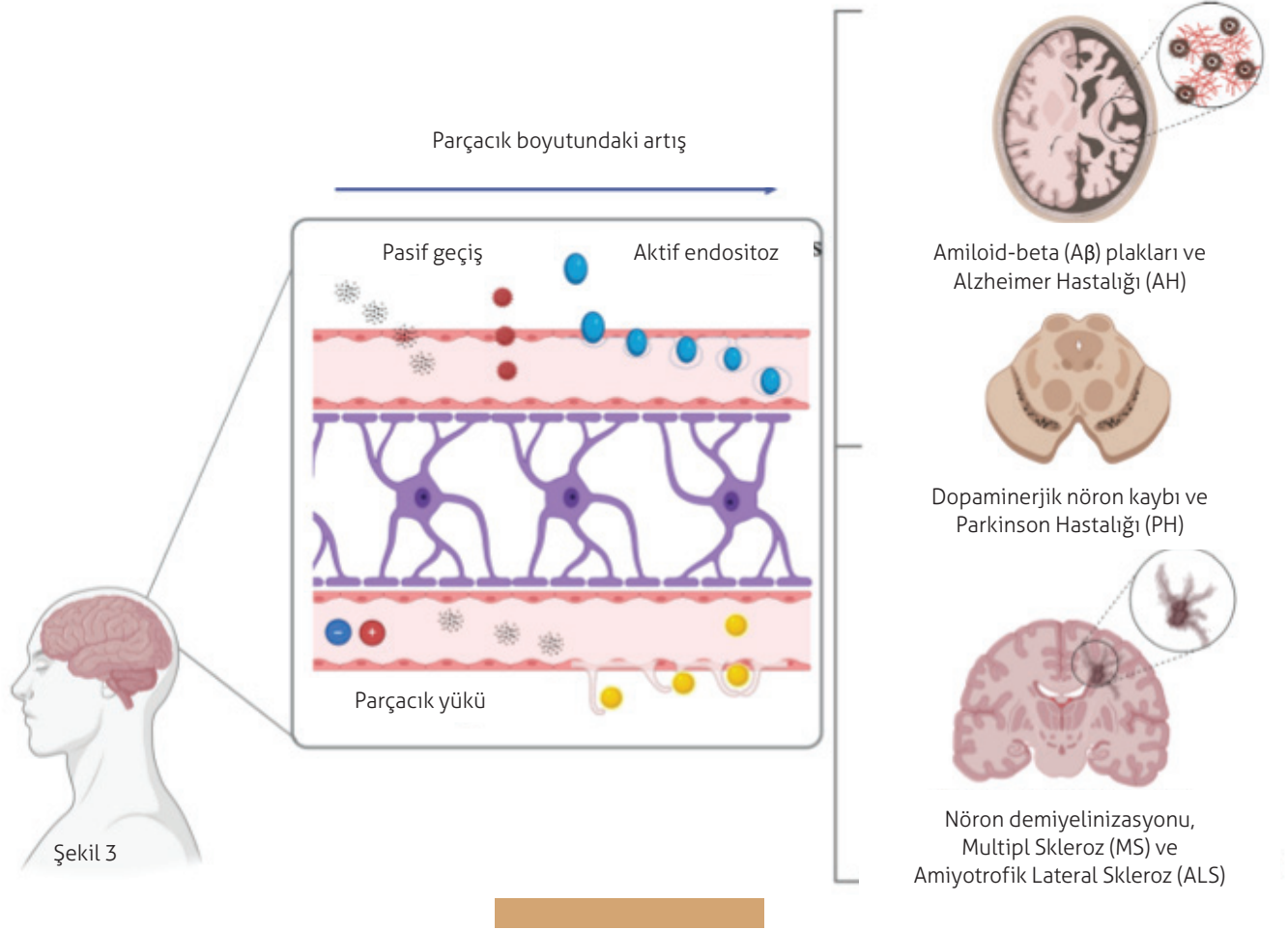
Son olarak, bu bakış açısı, MNP maruziyeti ile bu hastalıkların gelişimi arasındaki bağlantıyı anlamak için gereken araştırmalara dikkat çekmektedir. Bu bakış açısı, polivinil alkol, polietilen glikol, polivinilpirolidon ve polifenilen sülfür gibi biyolojik olarak parçalanabilir polimerik malzemeleri dışarda bırakmakta ve öncelikle en yaygın polimer türlerine odaklanmaktadır.

MNP'LERİN BEYNE GİRİŞ MEKANİZMALARI

MNP'lerin beyne giriş mekanizması, öncelikli olarak kan-beyin bariyerini (BBB) geçmeleri yoluyla gerçekleşmektedir (Şekil 3). MNP'ler için bu yolları tam anlamıyla anlayabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Genel olarak, MNP'lerin içselleştirilmesi iki ana mekanizma yoluyla gerçekleşebilir: pasif geçiş ve aktif endositoz; buna pino-sitoz ve fagositoz da dahildir. Endositoz, klattrin aracılı yollarla (genellikle küçük nanoplastikler için) ve kaveolin aracılı yollarla (genellikle daha büyük parçacıklar için) gerçekleşebilir. MNP'lerin geçiş mekanizmaları, parçacık boyutu, şekli, kimyasal bileşimi ve yüzey yükü gibi fizikokimyasal özelliklerinden etkilenir.





Bugüne kadar, MNP'lerin boyutunun onların BBB'yi geçişini nasıl etkilediğini araştıran çok az sayıda çalışma yapılmıştır. Bunun nedeni, bu tür deneylerin yürütülmesinin karmaşıklığıdır; zira bu deneyler, biyolojik ortamların karmaşık matrislerinde tespit edilebilecek farklı boyutlardaki MNP'leri gerektirir. Zhou ve arkadaşları, daha küçük boyutlu PS (100 nm) parçacıklarının, daha büyük muadillerine (500 ve 1000 nm) kıyasla zebra balığı embriyolarının beynine daha yüksek sayıda girebildiğini ve sonuç olarak daha fazla nörotoksisteye neden olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, florasanla işaretlenmiş PS parçacıkları kullanmış, beyne girişlerini izlemek için florasanı bir izleyici olarak kullanmıştır. Bununla birlikte, nanoplastikleri temsil etmek amacıyla florasanla işaretlenmiş parçacıkların kullanımı, parçacıklardan boya salımı olasılığı

nedeniyle artık pek tercih edilmemektedir. Bu durum, parçacık alımına dair yanlış sonuçlara ve çıkarımlara yol açabilir.

Bu nedenle, parçacık boyutuna dayalı olarak MNP'lerin BBB'yi geçişine dair güçlü kanıtlar hâlâ tartışmalıdır. Yin ve arkadaşları, olumsuz etki değerlendirmeleri kullanarak, daha küçük nanoplastiklerin mikroplastiklere kıyasla beyne daha kolay nüfuz edebildiğini doğrulamıştır. Bulguları, daha küçük parçacıkların daha toksik görüldüğünü öne sürmüştür.

Bununla birlikte, tıp ve çevre bilimleri alanındaki çalışmalar, metalik nanomalzemelerin farklı türlerini kullanarak parçacık boyutunun nanomalzemelerin BBB'yi geçme yeteneğinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Örneğin, Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, farklı boyutlardaki

silika nanomalzemelerin farelerde beyin endotelial hücrelerini geçme yeteneklerini karşılaştırmıştır. Sonuçlar, daha küçük parçacıkların (25 nm), 50 nm ve 100 nm'lik parçacıklara kıyasla beyin tarafından daha verimli şekilde alındığını göstermiştir. Büyük boyutlu nanomalzemelerin pinositoz (mikropinositoz) ve fagositoz gibi aktif yollarla geçiş yapma olasılığının daha yüksek olduğu öne sürülmüştür. Bu bilginin MNP'lere aktarılabilirliği, kimya ve parçacık yoğunluğu gibi hücresel geçiş önemli ölçüde etkileyen farklılıklar nedeniyle sorgulanabilir olsa da, bu çalışmalar MNP'lerle benzer deneylerin yürütülmesi için temel bir anlayış ve başlangıç noktası sunmaktadır.

MNP'lerin şekli de hücreye bağlanma özelliklerini değiştirdiği için BBB'yi geçerek beyne ulaşma yeteneğini etkileyebilir. Da



Silva-Candal ve arkadaşları, farelerde küresel ve çubuk şekilli PS nanoplastiklerin toksisitesini araştırmıştır. Çubuk şekilli nanoplastiklerin, küresel şekilli PS MNP'lere kıyasla daha yüksek bağlanma kapasitesine sahip olabileceğini göstermişlerdir. Bu bulgu, nano-çubuklar ile nano-küreleri karşılaştırarak çubuk şeklindeki parçacıkların daha fazla biriktiğini gösteren Kolhar ve arkadaşları tarafından da desteklenmektedir. Parçacık şeklinin BBB'deki geçiş üzerindeki etkisine dair başka nanomalzemeler için de daha fazla kanıt bulunmaktadır. Örneğin, Salatin ve arkadaşları, çubuk şeklindeki altın (Au) nanomalzemelerin endotelial hücrelere daha yüksek afinite ve etkiyle bağlandığını ve bu nedenle daha fazla alındığını bildirmiştir. Keskin şekilli Au nanomalzemeler ise diğer şekillere kıyasla zarları daha kolay geçebilir ve parçacık lokalizasyonuna neden olabilir. Niaz ve ar-

kadaşlarının Au nanomalzemeler üzerine yaptığı çalışma, parçacıkların keskin kenarlarının zara nüfuz etmesini ve zar hasarına yol açmasını diğer şekillere göre daha kolaylaştırdığını, bunun aynı zamanda nano-yıldızlar ve nano-diken şeklindeki parçacıklar için de geçerli olduğunu göstermiştir.

MNP'lerin BBB'yi geçmesini etkileyebilecek ve aynı zamanda farklı nanomalzemeleri birbirinden ayıran bir diğer önemli faktör ise parçacıkların kimyasal bileşimidir. Abdolapur Monikh ve arkadaşlarının yakın tarihli bir çalışması, PS ve PVC'den oluşan nanoplastiklerin düşük konsantrasyonlarda da olsa BBB'yi geçebildiğini göstermiştir.

Çalışma ayrıca, biyolojik korona (proteinler ve metabolitler) varlığının nanoplastiklerin BBB'yi geçme verimliliğini önemli ölçüde

modüle ettiğini vurgulamıştır. Koronanın nanoplastikler üzerinde oluşumu, parçacıkların kimyasal bileşimi tarafından belirlenmiştir.

Ayrıca PS, PE, PP ve PVC'nin merkezi sinir sistemine girebildiği ve PP ile PE'nin daha fazla inflamasyona neden olduğu bildirilmiştir. Abdolapur Monikh ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışma, farklı kimyasal bileşimlerin, aynı parçacık boyutunda bile zebra balığı embriyolarının davranışları üzerinde farklı etkiler yaratabileceğini ortaya koymuştur. Şu ana kadar PS MNP'lerin, diğer plastik parçacıklara kıyasla daha kapsamlı biçimde araştırıldığı belirtilmeye değerdir. Bu durum, kimyasal bileşimin parçacıkların biyolojik kaderi ve toksisitesine nasıl katkıda bulunduğunu anlamada zorluk yaratmaktadır.

Parçacık yüzey yükü, MNP'lerin BBB'yi geçme yeteneğini belirleyen bir diğer kilit göstergedir. Negatif yüklü parçacıkların, elektrostatik etkileşim nedeniyle zarları kolayca geçemeyeceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, Ikeda ve arkadaşları, hücre zarındaki iyonik dengesizliğin negatif parçacıkların doğrudan geçişine yol açabileceğini göstermiştir.

Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, 20 nm boyutundaki negatif yüklü silika nanomalzemelerin zebra balığı modelinde BBB'yi geçebildiğini ortaya koymuştur. Ancak parçacık boyutundaki artış, geçiş oranında azalmaya neden olmuştur. Öte yandan, Chirio ve arkadaşları, pozitif yüklü nanoplastiklerin BBB'yi geçme ve hücrelerde lokalize olma yeteneğinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Shan ve arkadaşları ise, negatif yüklü PS (50 nm) parçacıklarının, sıkı bağlantıları etkileyebilme yete-

nekleri sayesinde BBB'yi geçebildiklerini bildirmiştir. Grodzicki ve arkadaşları tarafından da, negatif yüklü PS nanoplastiklerin, aynı boyuttaki (50 nm) pozitif yüklü PS nanoplastiklere kıyasla kemirgen beyinlerinde daha fazla biriktiği doğrulanmıştır. Pozitif yüklü MNP'lerin BBB'yi geçmesinin bir diğer mekanizması ise, zar yapısının bozulması sonucu hücre zarına zarar vererek geçiş sağlamasıdır. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, pozitif yüklü PS nanoplastiklerin (20–100 nm boyutunda) BBB geçirgenliğini artırabileceğini göstermiştir. Nanoplastiklerin BBB'yi geçerek nörodejenerasyona neden olabileceğine dair bazı kanıtlar bulunsa da, kesin veriler hâlâ eksiktir.

MNP'LERİN BEYNE GEÇİŞİNİN SONUCU

MNP'lerin beyinde bulunmasının sonuçları henüz tam olarak anlaşılamamıştır, çünkü bu biyolojik olarak parçalanamayan materyaller biyolojik korona oluşumu, polimer şişmesi ve yüzey fonksiyonelleştirme gibi biyotransformasyonlara uğrayabilir ve bu da onların özelliklerini değiştirerek etkilerini etkileyebilir. Sonuç olarak, MNP'ler beyin yapısı ve işlevine zarar verebilir. Farelerdeki beyin hücreleri üzerine yapılan çalışmalar, MNP'lere maruz kalmanın nöron ve astrosit apoptozuna yol açabildiğini ve hücre canlılığını azalttığını ortaya koymuştur. Ayrıca zebra balığı embriyoları üzerine yapılan bir çalışma, MNP'lerin doza bağlı olarak özellikle yağ açısından zengin bölgelerde, örneğin beyinde, birikerek burada yoğunlaştığını göstermiştir.



MNP'lerin beyindeki Purkinje hücrelerinin sayısını ve mitokondri fonksiyonunu azalttığı, bunun başlıca oksidatif stres artışı yoluyla gerçekleştiği bildirilmektedir. Bu durum, nöronlara geri dönüşü olmayan şekilde zarar verebilir ve nöron kaybı ile nörotransmitter dengesindeki bozulma yoluyla, özellikle asetilkolin ve dopamin dengesinin bozulmasıyla, nörodejeneratif süreçleri hızlandırabilir. Ortaya çıkan soru şudur: MNP'lerin varlığının ve buna bağlı beyin hasarının sinir sistemi üzerinde ne gibi sonuçları olabilir ve MNP'lerle hangi beyin hastalıkları ilişkilendirilebilir? Bu soruya yanıt vermek veya kesin sonuçlar çıkarmak zor olsa da, bu bakış açısında yayımlanmış sonuçları gözden geçirerek herhangi bir örüntünün ortaya çıkıp çıkmadığını belirlemeye çalışıyoruz.

ALZHEİMER HASTALIĞI

Alzheimer hastalığı, hafıza kaybıyla birlikte ilerleyen nörodejeneratif bir hastalıktır ve en yaygın demans türü olarak bilinir. Alzheimer hastalığı, beyinde amiloid-beta (A β) plaklarının birikimi ve nöronlar içinde yanlış katlanmış proteinlerin bulunması ile karakterize edilir. MNP'ler, son zamanlarda Alzheimer gibi nörodejeneratif durumları kötüleştirmedeki potansiyel rolleri açısından araştırılmaktadır. Nanomalzemelere maruz kalmanın, oksidatif stres, inflamasyon, protein agregasyonu ve sinaptik disfonksiyonu artırarak Alzheimer hastalığı ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. MNP'lerin, proteinlerin ikincil yapısını değiştirerek başlıca oksidatif stres, inflamasyon

ve hücresel metabolizmada değişiklikler yoluyla A β agregasyonunu hızlandığı rapor edilmiştir. Gou ve arkadaşları, 70–150 nm boyutundaki PS nanoplastiklere maruz kalmanın, A β nükleasyonu ve agregasyonu ile birlikte hücre zarına zarar, artan ROS ve Ca²⁺ düzeyleri yoluyla Alzheimer hastalığının ilerlemesini tetikleyebileceğini göstermiştir. Sun ve arkadaşları, 80 nm PS nanoplastiklerin fare beyni üzerindeki etkilerini değerlendirmiş ve PS'ye maruz kalmanın beyinde birikimini artırabileceğini ve A β agregasyonu ile Alzheimer'a yol açabileceğini bulmuştur. Paing ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, PS nanoplastiklerin (30–50 nm) astrositler yerine mikrogliyal hücrelere in vitro ve fare beyinde girebildiğini ve bunun sonucunda artan inflamasyon ve bilişsel gerileme gözlemlendiğini göstermiştir. Ayrıca, Bai ve arkadaşları, 100 nm





boyutundaki amino-modifiye PS nanoplastiklere maruz kalmanın, farelerde beyin hasarına neden olabileceğini ve Alzheimer benzeri özellikler sergileyebileceğini doğrulamıştır.

Ortaya çıkan kanıtlara rağmen, MNP'lerin Alzheimer hastalığına nasıl katkı sağladığına dair belirli moleküler mekanizmalar hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. MNP'lerle diğer nanomalzemeler arasındaki benzerlikler göz önünde bulundurulduğunda,

MNP'lerin protein ikincil yapısını bozarak yanlış katlanma ve amiloid agregasyonuna yol açan diğer metalik nanomalzemelerle benzer patolojik yolları izleyebileceği makul bir varsayımdır.

Bazı araştırmacılar, metalik nanomalzemelerle ilişkili olumsuz etkilerin çoğunun onların çözünmesi ve iyon salımıyla bağlantılı olduğunu, oysa MNP'lerin böyle bir çözünmeye uğramadığını öne sürebilir. Ancak bu tam anlamıyla doğru olmayabilir,

çünkü iyonik ve parçacık formundaki metalik nanomalzemelerin etkilerini açıkça ayırt etmek için bilgi ve analitik yöntemlerde önemli eksiklikler mevcuttur. Ayrıca, genel olarak nanomalzemelerin etkilerini saptamak için kullanılan protokollerin çoğu, parçacıklara değil, kimyasallar ve metal iyonları için geliştirilmiş olanlara dayanmaktadır. Bu protokoller büyük ölçüde oksidatif stres mekanizmalarına odaklanmakta ve toksikolojik çalışmaların, "ne görmeyi bekliyorsam onu görüyorum" yaklaşımıyla tasarlandığı izlenimini yaratmaktadır; bu da parçacık formuna özgü yeni sonlanım noktalarını tanımlamaktan çok uzaktır. Sonuç olarak, MNP'lere maruziyetin, protein denatürasyonu, fibril oluşumu ve amiloid agregasyonunda artış ile ilişkilendirilmiş olması, Alzheimer hastalığının ilerlemesine katkıda bulunan temel unsurlar olarak öne çıkmaktadır.

PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinson hastalığı (PD), bir diğer ilerleyici nörodejeneratif bozukluktur. Bu hastalık, "Substantia nigra"daki dopamin üreten nöronların kaybıyla karakterize edilir ve motor bozulma ile bilişsel kayıplara yol açar. Parkinson hastalığının patolojik süreci, α -sinüklein birikimi, protein yanlış katlanması ve nöronlar içinde Lewy cisimciklerinin oluşumunu içerir; bunların tümü dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna katkıda bulunur. Alzheimer hastalığına benzer şekilde, nanomalzemeler, artan oksidatif stres, nöroenflamasyon ve β -sinüklein protein agregasyonuna neden olarak Parkinson hastalığına katkıda bulunabilir. Huang ve arkadaşlarının çalışmasında, SH-SY5Y hücrelerinin 50–100 nm boyutundaki PS nanoplastiklere maruz kalmasının, mitokondriyal disfonksiyona ve dopaminerjik nöron hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Liang ve arkadaşları, 5 μ m boyutunda PS ve PE mikroplastiklere maruz kalan farelerde mitokondriyal enerji işlevinin bozulduğunu, özellikle uyarıcı nöronlarda enerji rezervlerinin kısıtlandığını ve Parkinson benzeri bozuklukların oluştuğunu göstermiştir.

MNP'lerin Parkinson hastalığına neden olabileceği başka bir yol, dopaminerjik nöron yıkımını ve α -sinüklein protein agregasyonunu artırmalarıdır. Örneğin, *C. elegans* organizması 25 nm boyutunda PS'ye maruz bırakıldığında dopaminerjik nöronların bozulduğu ve α -sinüklein agregasyonunun olduğu gözlemlenmiştir.

Bazı çalışmalar, MNP'lerin nörotoksitesini başlıca oksidatif stres yoluyla bildirmiş olsa da, bu etkilerin altında yatan mekanizmalar hâlâ belirsizdir. MNP'lerin toksisitesini daha iyi anlayabilmek için, OECD gibi kuruluşlar tarafından geliştirilecek yeni toksikoloji kılavuzlarına ihtiyaç vardır. Bu kılavuzlar, geleneksel kimyasallar için kullanılanların ötesine geçen sonlanım noktalarını içermelidir; böylece sadece maruziyet ile tehlike arasındaki ilişki kurulmakla kalmayacak, aynı zamanda MNP'lerin Parkinson hastalığı ve diğer nörolojik bozuluklara yol açma mekanizmaları daha derinlemesine anlaşılacaktır. Ayrıca, gen ekspresyonundaki değişikliklerin ve apoptozun artmış sinir hücresi ölümüne katkıda bulunup bulunmadığı veya nörotransmisyon yollarındaki değişikliklerin Parkinson hastalığının gelişiminde daha büyük bir rol oynayıp oynamadığı da araştırılmalıdır.

Diğer Nörodejeneratif Hastalıklar

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS), motor disfonksiyon ve bilişsel kayba neden olan ilerleyici nöronal dejenerasyonla karakterize edilen bir hastalıktır. MNP'lere maruz kalma sonrası ALS gelişimi için şu ana kadar tanımlanan mekanizma, oksidatif stres artışıdır; bu da inflamatuvar yanıtları aktive edebilir. MNP'ye maruz kalma, DNA düzeyinde ve gen ekspresyonunda değişiklikler ile birlikte oksidatif stresin artması yoluyla ALS gelişme olasılığını artırabilir. Sun ve arkadaşları, TDP-43 hücrelerini 20 nm boyutundaki PS'ye maruz bırakarak motor nöronlarda hasar rapor etmiştir. Benzer bir sonuç Chen ve arkadaşlarının çalışmasında da gösterilmiştir; burada 50 nm boyutun-



daki PS'ye maruz bırakılan kemirgenlerde sinir hasarı ve bilişsel gerileme artışı gözlemlenmiş, bu da ALS ile ilişkilendirilebilir.

Multipl skleroz, sinirlerin miyelin kılıfında hasar ve duysal, motor ve bilişsel bozulmayla karakterize edilen otoimmün ve inflamatuvar bir hastalıktır. MNP'lere maruz kalma, diğer nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi, multipl skleroz riskini de artırabilir. de Oliveira ve arkadaşlarının çalışmasında, MS tanısı almış hastaların kan serumlarında daha yüksek miktarda metalik nanomalzeme bulunduğu gösterilmiş ve bu artışın MS gelişme riskini artırabileceği öne sürülmüştür. Zhang ve arkadaşları,

sıçanlara 25 ve 50 nm boyutundaki PS'ye maruz bırakıldığında, bu maruziyetin fetal beyinde miyelin bazik proteinlerini, miyelin kalınlığını ve miyelin oluşumunu azalttığını ve bunun MS'in temel nedenlerinden biri olduğunu ortaya koymuştur. Benzer şekilde, Aliakbarzadeh ve arkadaşlarının zebra balıkları üzerinde yaptığı çalışma, 57.7 nm boyutundaki PS'ye maruziyetin beyinde sinir hücresi hasarına ve miyelinli aksonların sayısında azalmaya neden olduğunu göstermiştir.

Diğer nanomalzeme türleri üzerine yapılan araştırmalar da MNP'lere aktarılabilecek benzer nörotoksik etkileri ortaya

koymuştur. Örneğin, gümüş nanomalzemeleri içeren çalışmalar, bu parçacıkların nöronal hücrelerde inflamasyona neden olabildiğini ve bunun nörodejenerasyona katkı sağladığını göstermiştir. Benzer şekilde, titanyum dioksit nanomalzemeleri de kan-beyin bariyerini geçebilme ve nöro-enflamatuvar yanıtları tetikleme yeteneği göstererek nöronal hasara neden olmuştur. Farklı nanomalzeme çalışmalarından elde edilen bu bulgular, çeşitli parçacıkların farklı nörodejeneratif hastalıklara yol açabileceği ortak mekanizmalar olduğunu düşündürmektedir. Bu durum, benzer fizikokimyasal özellikleri ve biyolojik etkileşimleri göz önüne alındığında, MNP'lerin potansiyel riskler taşıdığı fikrini güçlendirmektedir.

MNP'lere ve diğer nanomalzemelere maruz kalma sonucu nörodejeneratif hastalıkların oluşmasında önemli bir faktör de maruz kalma süresidir. Bu faktör, MNP toksisite testleri için geliştirilen yeni kılavuzlara dikkatlice dâhil edilmeli ve gözden geçirilmelidir. MNP'lerin sinir dokuları ve nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkilerini araştırarak yakın tarihli hayvan çalışmalarından elde edilen temel bulgular maruz kalma süresinin MNP'lerin nörotoksik etkilerinde kritik bir rol oynadığını vurgulamaktadır. Bai ve arkadaşları (15 hafta), Liang ve arkadaşları (28 gün) ve Aliakbarzadeh ve arkadaşları (45 gün) tarafından yürütülen uzun süreli maruziyet içeren çalışmalar, beyin hasarı, mitokondriyal disfonksiyon ve nörodejenerasyon gibi daha belirgin nörotoksik sonuçlar ortaya koymuştur. Sun ve arkadaşlarının 7 günlük ve Zhou ve arkadaşlarının 5 günlük kısa süreli maruziyet çalışmaları da önemli nörotoksik etkiler göstermiştir; ancak bu etkilerin derecesi parçacık boyutu ve uygulama yoluna göre değişiklik göstermiştir. Genel olarak, bu bulgular MNP'lere uzun süreli maruz kalmanın nörodejeneratif etkilerin olasılığını ve şiddetini artırdığını göstermekte, bu nedenle yeni toksikoloji kılavuzlarının geliştirilmesinde maruz kalma süresinin dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır.

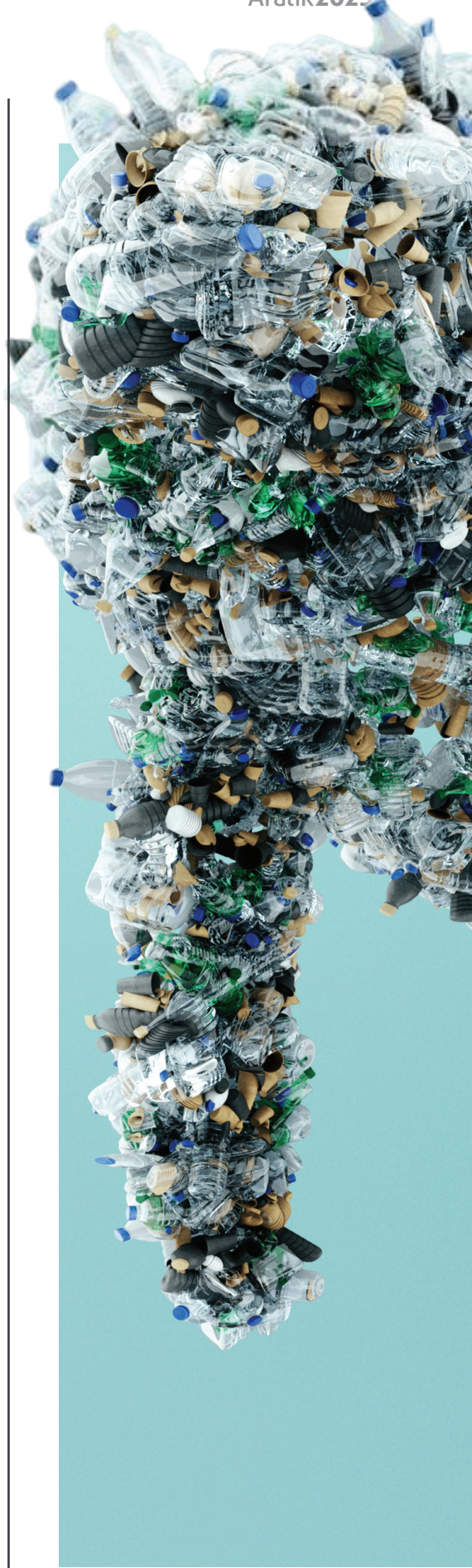
BAKİŞ AÇISI VE GELECEK YÖNELİMLER

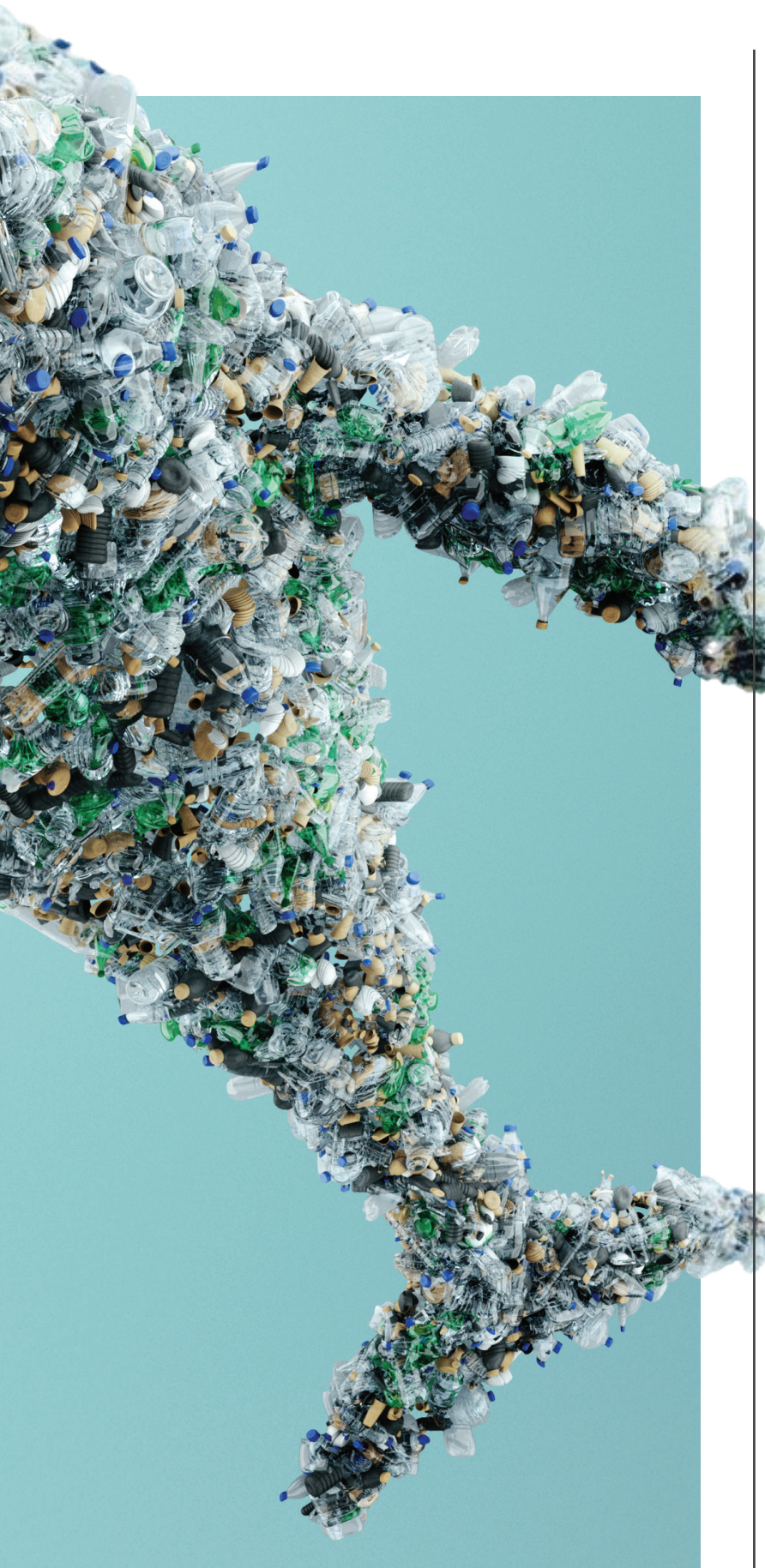
MNP'lerin nörodejeneratif hastalıklara yönelik oluşturduğu tehdit, insan sağlığı ile çevresel iyilik hâli arasındaki derin bağlantıyı vurgulamaktadır. Kalıcı plastik kirliliğinin sonuçları yalnızca çevre üzerindeki görünür etkilerle sınırlı değildir; aynı zamanda beyin sağlığını sessizce zayıflatıyor olabilir ve bu da uzun vadeli ve yıkıcı sonuçlara yol açabilir.

MNP'lerle ilgili araştırılmış etkilerin çoğu, iki ana nedene dayanan oksidatif strese odaklanmaktadır:

1. MNP'lerin olumsuz etkilerini incelemek için yaygın olarak kullanılan araştırma protokolleri, amaçları ve mekanizmaları farklı olsa bile, büyük ölçüde oksidatif stres merkezlidir;
2. MNP'lerin etkilerinin, diğer nanomalzemelerde olduğu gibi, büyük ölçüde oksidatif stres oluşturan özelliklerinden kaynaklandığı iyi bilinmektedir.

MNP'lere maruziyet, merkezi sinir sistemini hem yapısal hem de işlevsel olarak etkileyebilir ve bu durum, yaşamın her aşamasında nörodejeneratif hastalıkların ve nörogeleşimsel bozuklukların habercisi olabilir. Mevcut kanıtlar, MNP'lerin gelişim, büyüme ve davranış üzerinde etkileri olduğunu doğrulamaktadır. MNP'lerin sinir sağlığını olumsuz etkileyebileceği çeşitli mekanizmalar vardır; bunlar ağırlıklı olarak doza ve maruziyet süresine bağlıdır. Biyolojik bariyerleri geçerek dokularda biriken MNP'ler, oksidatif stresi artırır ve bağışıklık yanıtını tetikler. Bu durum, inflamatuvar mediatörlerin düzeyinin artmasına, baskılayıcı proteinlerin gen ifadesinin artmasına; buna karşılık düzenleyici proteinlerin ifade ve işlevinde azalmaya neden olur. Bu etkiler, DNA hasarına yol açan lipid peroksidasyonunun artması, yanlış katlanmış proteinlerin birikimi, apoptoz yollarının aktivasyonu ve nöroenflamasyon ile ilişkilidir.





Ayrıca, MNP'ler nörotransmittere bağlı genlerin ifadesini azaltabilir ve antioksidan enzimlerin aktivitesini düşürebilir; bu durum, oksidatif strese dahil olan proteinlerin beyin ve sinir hücrelerinin farklı bölgelerinde artmış olmasına rağmen geçerlidir. Bu durum, merkezi sinir sisteminin yapısını ve plastisitesini düzenleyen sinirsel gelişim açısından hayati proteinlerin ifadesinde ciddi bozulmalara neden olabilir. İşlevleri ve nörodejeneratif hastalıklar ile nörogelişimsel bozukluklar üzerindeki potansiyel etkileri göz önüne alındığında, MNP'ler bilişsel gerilemenin başlıca nedeni olan bilişle ilişkili önemli genleri azaltabilir.

MNP'lerin oksidatif stres ve inflamatuvar yanıt oluşturma ve miyelin oluşumunu bozma mekanizmaları, gümüş (Ag) ve titanyum dioksit (TiO₂) gibi diğer nanomalzemelerde gözlenenlerle büyük ölçüde örtüşmektedir. Bu kanıtların keşilmesi, MNP'lerin nörotoksik etkilerine dair kapsamlı araştırmalara duyulan acil ihtiyacı altını çizmektedir. Maruziyet ile hastalık ilerlemesi arasında nedensel bağlantıların kurulması, MNP'lerin giderek artan plastik yüklü çevremizde oluşturduğu sağlık risklerini azaltmak için etkili önleyici stratejiler ve müdahalelerin geliştirilmesi açısından hayati önem taşımaktadır.

Doz-yanıt ilişkilerini, kronik maruziyetin uzun vadeli sonuçlarını ve farklı plastik türleri ile katkı maddelerinin farklı etkilerini netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

MNP'lerin beyne nasıl zarar verdiğini tam olarak anlamak, etkili müdahalelerin geliştirilmesinde kritik olacaktır.

MNP'lerin nöronların yapısını ve işlevini etkileyebileceği varsayılmış olsa da, bu etkiyi doğrulayan kapsamlı çalışmalar eksiktir. MNP'lerin bu karmaşık beyin ağını nasıl bozabileceğini anlamak büyük önem taşır; çünkü bu durum geniş çaplı sağlık etkilerine yol açabilir. Küresel MNP'lerin hücreler tarafından alımına ilişkin mevcut kanıtlar, hâlen kesin görsel ya da deneysel kanıtlar yerine dolaylı varsayımlara dayanmaktadır. Küresel MNP'lerin hücreler tarafından alımını doğrudan izleyip görselleştirecek yöntemlerin geliştirilmesi, bu parçacıkların hücre-sel etkileşimlerini ve potansiyel toksisitelerini tam olarak anlayabilmek için gereklidir.

Araştırmalar, belirli antioksidanların MNP kaynaklı nörotoksiteye karşı koruma sağlayıp sağlamadığını ve bu riskleri azaltmak için en uygun antioksidan stratejilerin neler olduğunu belirlemelidir. Ayrıca, farklı plastik bileşimleri ve parçacık şekillerinin BBB'yi geçme yeteneklerini nasıl etkilediğini araştırmak da, MNP'lerle ilişkili potansiyel sağlık risklerini daha kapsamlı bir şekilde anlamaya katkı sağlayacaktır.