

บทบาทของภาวะเครียดออกซิเดชันในโรคพาร์กินสัน

The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease

นิพนธ์ปริทัศน์

นุชจิรา พงศ์นิมิตประเสริฐ*

ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

* Corresponding author: pongnimit_n@su.ac.th

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2564;16(3):279-284.

Review Article

Nushjira Pongnimitprasert*

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Muang, Nakorn Pathom 73000, Thailand

* Corresponding author: pongnimit_n@su.ac.th

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2021;16(3):279-284.

บทคัดย่อ

อนุมูลอิสระประกอบด้วย reactive oxygen species (ROS) ซึ่งทำปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุลส่งผลให้เกิดความเสียหายแก่องค์ประกอบต่าง ๆ ของเซลล์ในร่างกาย เช่น ทำลายโครงสร้าง DNA การเปลี่ยนแปลงโปรตีนรวมทั้งไขมันของเยื่อหุ้มเซลล์ สำหรับภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) เป็นภาวะการเสียสมดุลระหว่าง ROS ที่ผลิตโดยกระบวนการชีวเคมีและความสามารถของระบบทางชีวเคมีในการทำลาย reactive intermediates ซึ่ง ROS ทำให้เกิดความเสียหายต่อโมเลกุลและการตายของเซลล์ ซึ่งหากพยาธิสภาพนี้เกิดขึ้นที่สมองส่วน basal ganglia ก็จะนำไปสู่การเกิดโรคพาร์กินสัน โดยความเสื่อมมีลักษณะเด่นคือ การสะสมโปรตีนผิดประเภท (misfolded proteins) ภายในเซลล์ และ Lewy bodies ทำให้สูญเสียเซลล์ประสาทโดปามีนอร์จิก ซึ่งอาจลดจำนวนหรือเกิดความบกพร่องในการปล่อยสารสื่อประสาทโดปามีน อาการของโรคพาร์กินสันจึงเกิดขึ้นได้แก่ อาการสั่น เคลื่อนไหวช้า แข็งเกร็ง และปัญหาของการทรงตัวและเดินลำบากการเกิด โดยการเกิด oxidative stress ในสมองเนื่องจาก dopamine metabolism, ระดับเหล็กและแคลเซียมที่สูงใน substantia nigra, mitochondria dysfunction, neuroinflammation และ genetic mutations ส่งผลให้เกิดการทำลายเซลล์ประสาทด้วยกลไกหลากหลาย เช่น มีการเพิ่ม oxidation ของโดปามีนและการเกิด neuromelanin, มีการเพิ่มความเข้มข้นของเหล็ก และลดการผลิต reduced glutathione และเพิ่ม oxidized glutathione นำไปสู่การเสื่อมและการตายของเซลล์ประสาทในผู้ป่วยพาร์กินสัน

คำสำคัญ: ภาวะเครียดออกซิเดชัน, อนุมูลอิสระ, โรคพาร์กินสัน

Abstract

Reactive oxygen species (ROS) as free radicals interact with biomolecules resulting in damage to the composition of the cells in the body, such as the destruction of the DNA structure, the transformation of proteins and lipids of the cell membrane. Oxidative stress is an imbalance between ROS produced by biochemical processes and the biochemical system's ability to destroy reactive intermediates, leading to ROS accumulation which could cause molecular damage and cell death. Such neurodegeneration in the basal ganglia could lead to the reduction or defect of dopaminergic neurons which results in the reduction in dopamine release. Specific mechanisms involve the accumulation of misfolded proteins within the cells and Lewy bodies. With the reduced release of dopamine, symptoms of Parkinson's are apparent including bradykinesia, rest tremor, rigidity and postural instability. Oxidative stress in the brain is due to dopamine metabolism, high iron and calcium levels in substantia nigra, mitochondria dysfunction, neuroinflammation and genetic mutations. This results in the destruction of neurons by a variety of mechanisms such as increased dopamine oxidation and the occurrence of neuromelanin, increased iron concentrations, reduced glutathione production and increased oxidized glutathione, leading to degeneration and death of neurons in Parkinson's patients.

Keywords: oxidative stress, free radicals, Parkinson's disease

Editorial note

Manuscript received in original form: May 17, 2021;

Revised: June 6, 2021;

Accepted in final form: June 28, 2021;

Published online: September 26, 2021.

Journal website: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

บทนำ

อนุมูลอิสระเป็นโมเลกุลที่มีอิเล็กตรอนโดดเดี่ยวหนึ่งหรือสองอิเล็กตรอน จึงมีความว่องไวในการเข้าทำปฏิกิริยา โดยรับอิเล็กตรอนจากสารอื่น ๆ ใกล้เคียงส่งผลให้ตนเองเสถียรขึ้น ทำให้อาการอื่นที่สูญเสียอิเล็กตรอนจะกลายเป็นอนุมูลอิสระตัวใหม่และจะเข้าทำปฏิกิริยากับสารอื่นต่อไปเป็นปฏิกิริยาลูกโซ่ ในขณะที่เดียวกันก็ชักนำสารที่ให้อิเล็กตรอนมีอิเล็กตรอนไม่ครบจนอาจกลายเป็นสารที่มีความรุนแรงและอาจทำอันตรายต่อส่วนประกอบของเซลล์ เช่น โปรตีน ไขมัน คาร์โบไฮเดรต หรือ DNA ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างหรือเสียหายที่การทำงาน

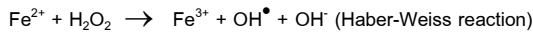
อนุมูลอิสระถูกสร้างภายใต้สภาวะปกติและสภาวะที่มีพยาธิวิทยา อนุมูลอิสระมีได้ทั้ง radicals และ non-radicals ซึ่งแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ reactive oxygen species (ROS) และ reactive

nitrogen species (RNS) โดย ROS จะมีทั้งอนุมูลอิสระและโมเลกุลที่ไม่ใช่อนุมูลอิสระ เช่น hydroxyl radical (OH^\bullet), superoxide radical anion ($\text{O}_2^{\bullet-}$), hydroperoxyl radical (HO_2^\bullet), singlet oxygen ($^1\text{O}_2$), hydrogen peroxide (H_2O_2), hypochlorous acid (HOCl), peroxyxynitrous acid (HONO_2) และ hypothiocyanous acid (HOSCN) โดยอนุมูลอิสระ OH^\bullet จะเป็นอันตรายมากที่สุดและ reactive มากที่สุด สำหรับ RNS ที่เกิดในภาวะขาดออกซิเจนหรือ hypoxia ทำให้ mitochondrial respiratory chain ผลิต nitric oxide radical (NO^\bullet), peroxyxynitrite (ONOO^-) และ nitrogen dioxide radical (NO_2^\bullet) ดังตารางที่ 1^{1,2}

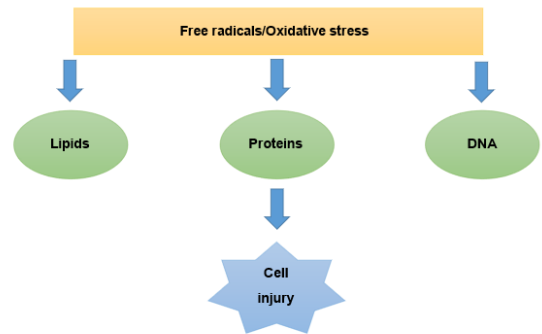
ตารางที่ 1 ตัวอย่าง reactive oxygen species (ROS) และ reactive nitrogen species (RNS) ตามประเภทโมเลกุลที่ทำให้เกิดปฏิกิริยา oxidation^{1,2}

Free radicals	Formula	Non-radicals	Formula
Reactive oxygen species			
Oxygen radical	O ₂ [•]	Singlet oxygen	¹ O ₂
Superoxide radical	O ₂ ^{•-}	Hydrogen peroxide	H ₂ O ₂
Hydroxyl radical	OH [•]	Ozone	O ₃
Hydroperoxyl radical	HO ₂ [•]	Hypochlorous acid	HOCl
Peroxy radical	RO ₂ [•]	Hypobromous acid	HOBr
Alkoxy radical	RO [•]		
Reactive nitrogen species			
Nitric oxide radicals	NO [•]	Nitrous oxide	HNO ₂
Nitrogen dioxide radical	NO ₂ [•]	Peroxynitrite	ONOO [•]
		Peroxynitrous acid	ONOOH

อนุมูลอิสระที่เกิดในร่างกาย (endogenous reactive species) จากกระบวนการเมแทบอลิซึมโดยเฉพาะในไมโทคอนเดรียและอนุมูลอิสระจากภายนอก (exogenous reactive species) เช่น คาร์บอนพอร์, ยาฆ่าแมลง, แสงแดด, ความร้อน, รังสีแกมมา และยา เป็นต้น³ ทั้งนี้ O₂^{•-} มักถูกอ้างถึงในฐานะที่เป็น primary ROS เนื่องจากสามารถทำปฏิกิริยากับโมเลกุลอื่นกลายเป็น secondary ROS ใดๆก็ตาม O₂^{•-} จะไม่ reactive สูงต่อโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น โปรตีน, nucleic acids และน้ำตาล โดยปกติ O₂^{•-} จะถูกทำให้หมดพิษโดย superoxide dismutase (SOD) ได้เป็น H₂O₂ และ O₂ ตัว H₂O₂ จะเฉื่อยแต่จะทำปฏิกิริยากับ O₂^{•-} และเหล็กผ่านทาง Haber-Weiss reaction ทำให้เกิด OH[•] ดังสมการ⁴



คาดว่าอนุมูลอิสระที่ถูกผลิตภายใน basal ganglia นำไปสู่ความเสียหายและการตายของเซลล์ประสาท substantia nigra สำหรับภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) เป็นภาวะการเสียสมดุลระหว่าง ROS ที่ผลิตโดยกระบวนการชีวเคมีและความสามารถของระบบทางชีวเคมีในการทำลาย reactive intermediates นำไปสู่การเกิด ROS ทำให้เกิดความเสียหายต่อโมเลกุลและการตายของเซลล์ ในโรคพาร์กินสันพบว่า oxidative stress ถูกชักนำโดยอนุมูลอิสระ รวมทั้งความล้มเหลวในการหายใจของไมโทคอนเดรียเป็นตัวเสริมทำให้เกิดการตายของ nigral cells ในโรคพาร์กินสัน ทำให้เกิดความเสียหายต่อ neuronal membrane lipids, โปรตีน, DNA และองค์ประกอบของเนื้อเยื่อสมอง (รูปที่ 1)^{2,5-8}



รูปที่ 1 Action ของ free radicals และ oxidative stress ต่อ biological molecules.⁷

โรคพาร์กินสัน

โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease; PD) เป็นโรคเรื้อรังที่ส่งผลกระทบต่อประชาชนมากกว่าสิบล้านคนทั่วโลก เป็นโรคที่เกิดจากการเสื่อมของสมองส่วน basal ganglia เป็นลักษณะความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative disorder) มีการสูญเสียของเซลล์ประสาทโดปามีนอร์จิก (dopaminergic neurons) โดยเซลล์ดังกล่าวมีจำนวนลดลงหรือเกิดความบกพร่องในการปล่อยสารสื่อประสาทโดปามีน (dopamine; DA) ทำให้มีการสูญเสียปริมาณของโดปามีนที่ corpus striatum ของ nigrostriatal DA pathway ในสมอง ซึ่งพบได้บ่อยในผู้สูงอายุ มักเกิดในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป โรคนี้ในสมัยก่อนอาจเรียกว่า “โรคสันนิบาต” โรคนี้เกิดจากการเสื่อมของเซลล์สมองในส่วนของก้านสมองในส่วน substantia nigra pars compacta (SNpc) ซึ่งเป็นที่อยู่ของกลุ่มเซลล์ที่ควบคุมการเคลื่อนไหว และมีหน้าที่ในการผลิตสารสื่อประสาทโดปามีน (dopamine) โดยที่โดปามีนเป็นสารสื่อประสาทหลักที่เกี่ยวข้องกับโรคพาร์กินสัน โดยมีหน้าที่ควบคุมการเคลื่อนไหวและการทรงตัว โดยกลไกความสัมพันธ์ยังเกี่ยวข้องกับการสะสมโปรตีนผิดประเภท (misfolded proteins) ภายในเซลล์ และ Lewy bodies ดังนั้นเมื่อเซลล์สมองที่สร้างโดปามีนตายไปอาการของโรคพาร์กินสันจึงเกิดขึ้น ได้แก่ อาการสั่น เคลื่อนไหวช้า แข็งเกร็ง และปัญหาของการทรงตัวและเดินลำบาก โดยอาการหลักมีดังนี้^{2,7,9-16}

- อาการเคลื่อนไหวช้า (bradykinesia) เป็นอาการที่ผู้ป่วยใช้เวลานานในการเริ่มเคลื่อนไหว มักเริ่มเกิดในด้านเดียวกับด้านที่มีอาการสั่น เมื่อเวลาผ่านไป 1 - 2 ปี อาการเคลื่อนไหวช้าจะเพิ่มมากขึ้นไปถึงกลางลำตัว ซึ่งอาจส่งผลทำให้การเดินช้าลง
- สั่นขณะพัก (rest tremor) เป็นอาการเต้นและพบบ่อยที่สุด เพราะสังเกตได้ง่าย โดยอาจจะเริ่มจากด้านใดด้านหนึ่งก่อนมักเป็นที่มือหรือปลายนิ้ว
- อาการกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (rigidity) มักมีอาการแข็งตึงของแขนขาและลำตัว ส่งผลให้เคลื่อนไหวลำบากและปวดตาม

กล้ามเนื้อ ซึ่งเริ่มที่แขนหรือขาข้างเดียวกันกับด้านที่มีอาการสั้น อาการนี้อาจจะสังเกตได้ยาก

- อาการขาดสมดุลของการทรงตัว (postural instability) ปัญหาการทรงตัวเป็นอาการที่มักเริ่มเกิด 2 - 5 ปี หลังเกิดอาการข้างต้น ผู้ป่วยอาจล้มไปข้างหน้า ข้างหลังหรือล้มไปทางด้านข้าง^{9,11}

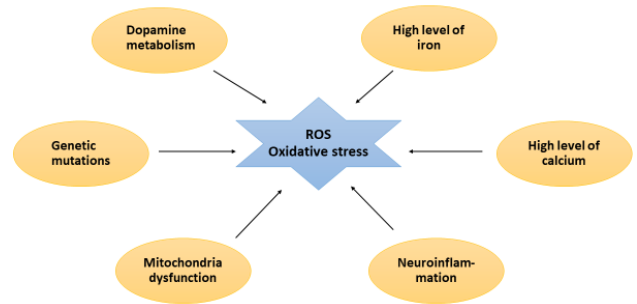
โรคพาร์กินสันยังทำให้เกิดอาการอื่นที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับอาการเคลื่อนไหว (non-motor symptoms) ได้แก่ ท้องผูก ปัญหาในการขับปัสสาวะหรือปัสสาวะบ่อย ปัญหาในการแข็งตัวของอวัยวะเพศ น้ำลายไหลยืด อาการปวดเกร็งกล้ามเนื้อ ปัญหาด้านการนอนหลับ พุดเสียงเบาหรือรวิ ภาวะสมองเสื่อม (dementia) ซึมเศร้า หลงลืม เห็นภาพหลอน เหงื่อออกมาก การได้รับกลิ่นและการรับรสอาหารลดลง การบกพร่องในการได้ยิน^{9,10,17,18}

พยาธิสภาพของการเกิดโรคพาร์กินสันจะประกอบด้วยกรรมวิธี Lewy bodies ซึ่งประกอบด้วย α -synuclein การเสื่อมของ brain stem nuclei และการสูญเสีย dopaminergic neurons นอกจากนี้ยังพบว่าอาการเกิดโรคพาร์กินสันสามารถมีสาเหตุเนื่องจากสารพิษต่อเซลล์ประสาทจากภายนอก (exogenous neurotoxins) สารที่ติดเชื้อ (infectious agents) สารพิษต่อเซลล์ประสาทจากภายใน (endogenous neurotoxins) ความอ่อนแอทางพันธุกรรม (genetic susceptibility) และอายุที่มากขึ้น^{16,19,20} ถึงแม้ว่ากลไกในการทำให้เกิดความเสียหายต่อ dopaminergic neuron ยังคงไม่เข้าใจแต่พบว่า oxidative stress มีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดการสูญเสียเซลล์ประสาทในโรคพาร์กินสัน²¹

บทบาทของ oxidative stress ในโรคพาร์กินสัน

สมองต้องการออกซิเจนเป็นจำนวนมากและออกซิเจนเหล่านี้จะถูกเปลี่ยนเป็น ROS การผลิต ROS ที่มากเกินไปในสมองจะทำให้เพิ่ม oxidative stress ในผู้ป่วยพาร์กินสัน โดยที่ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิด ROS และ oxidative stress ในสมองได้เนื่องจาก dopamine metabolism ที่มาก ระดับของเหล็กและแคลเซียมที่สูงใน SN, mitochondria dysfunction, neuroinflammation และ genetic mutations ดังนี้ (รูปที่ 2)¹⁷

- Dopamine metabolism: โดปามีนจะเกิด autoxidation ได้ผลิตภัณฑ์เป็น dopamine quinone และอนุมูลอิสระ ซึ่งจะเสริมให้เกิดการทำลายของเซลล์ประสาทในโรคพาร์กินสัน โดยการที่โดปามีนเป็นโมเลกุลที่เสถียรใน synaptic vesicles เนื่องจากค่า pH ต่ำ ความไม่เสถียรที่ pH ทางสรีรวิทยา ทำให้โมเลกุลมีแนวโน้มที่จะเกิดออกซิเดชันที่ catechol moiety ที่อุดมด้วยอิเล็กตรอน สิ่งนี้นำไปสู่การเกิด H_2O_2 และ $O_2^{\bullet-}$ และเกิด dopamine-derived quinones (DAQs) ที่มีปฏิกิริยาสูง ซึ่งเข้าไปมีส่วนร่วมใน nucleophilic addition reactions



รูปที่ 2 แหล่งของการเกิด ROS และ oxidative stress ในสมอง¹⁷

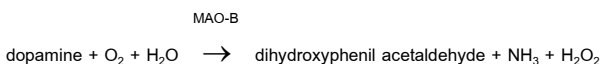
- ที่ pH ทางสรีรวิทยา cysteine residues ของโปรตีนจะทำปฏิกิริยากับ DAQs ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงหน้าที่การทำงานของโปรตีน ส่งผลให้เอนไซม์ไม่แอคทีฟ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า DAQs เป็นพิษต่อพันธุกรรม ซึ่งส่งผลต่อความเสถียรของ DNA และสุดท้ายนำไปสู่ apoptosis ยิ่งไปกว่านั้นโดปามีนยังทำปฏิกิริยากับ lipid hydroperoxides ทำให้เกิด adducts ที่เป็นพิษต่อ dopaminergic neurons
- ระดับของเหล็กที่สูงใน SN: เหล็กเป็นโลหะที่จำเป็นสำหรับ tyrosine hydroxylase (TH) ซึ่งเป็นที่ต้องการสำหรับการสร้างโดปามีน โดยที่เอนไซม์ดังกล่าวบางครั้งเรียกว่า tyrosine 3-monooxygenase เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาการเกิด L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) ซึ่งเป็น rate-limiting step ในการสร้างโดปามีน ดังนั้นจึงมีความเชื่อมโยงระหว่างโรคพาร์กินสันและ TH โดยพบว่า Fe^{3+} และ Fe^{2+} ทำปฏิกิริยากับ $O_2^{\bullet-}$ และ H_2O_2 ทำให้เกิด hydroxyl free radicals ซึ่งเป็นพิษต่อเซลล์ประสาท
- ระดับของแคลเซียมที่สูงใน SN: การควบคุมแคลเซียมภายในเซลล์ต้องการ ATP-dependent pumps ในไมโทคอนเดรีย ซึ่งทำให้สร้าง ROS เพิ่มมากขึ้น
- mitochondria dysfunction: ไมโทคอนเดรียเป็นแหล่งเบื้องต้นของการเกิด ROS ใน complex I (nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase) และ complex III (cytochrome bc1) จะก่อให้เกิดการสร้าง $O_2^{\bullet-}$ ในไมโทคอนเดรีย ดังนั้น mitochondria dysfunction จะนำไปสู่การผลิต ROS ที่มากเกินไป พบว่าการพบโปรตีน Parkin, PTEN-induced kinase 1 (PINK1) และ DJ1 เกี่ยวข้องกับการทำงานของไมโทคอนเดรีย โดย PINK1 และ Parkin จะเข้ามีส่วนควบคุม morphology และสมดุลของไมโทคอนเดรียจากการที่ Parkin จะอยู่ใน cytosol เมื่อเกิด oxidative stress ตัว Parkin ได้ย้ายไปที่ depolarized mitochondria ชักทำให้เกิด autophagic elimination โดยที่ในกระบวนการนี้ Parkin ได้แพร่หลายไปยังสารตั้งต้นของไมโทคอนเดรียหลายตัว ซึ่งรวมถึงโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับ mitochondrial fusion นำไปสู่

การย่อยสลายโดย ubiquitin-proteasome system (UPS) และ mitophagy นอกจากนี้ยังพบ drosophila ที่มีการกลายพันธุ์ Parkin ที่แสดงการเสื่อมสภาพตามอายุของ dorsomedial dopaminergic neurons ด้วย morphology ที่ผิดปกติ พบว่าแมลงเหล่านี้จะมีไมโทคอนเดรียบวมด้วยการทำลายและการสลายตัวของ cristae ซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานที่ผิดปกติของกล้ามเนื้อ มากไปกว่านั้นการเกิด mutation ของ DJ1 อย่างมาก จะส่งผลให้เกิด mitochondria fragmentation และนั่นก็เป็นสาเหตุเข้าสู่ภาวะ oxidative stress

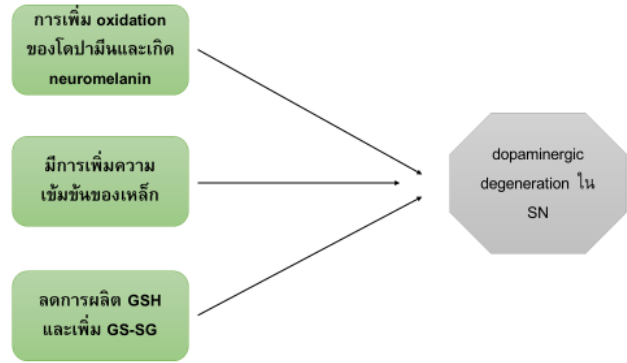
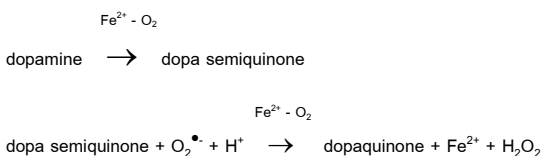
- neuroinflammation: เป็นภาวะที่จะไปเสริม microglia ส่งผลให้เกิด oxidative stress ในผู้ป่วยพาร์กินสัน โดยที่ microglia เป็น phagocytic cells เป็นองค์ประกอบของ innate immune system ของระบบประสาทส่วนกลาง การกระตุ้น microglia เป็นแหล่งสำคัญของการเกิด $O_2^{\bullet-}$ ซึ่งเสริมให้เกิด oxidative stress ในสมอง ส่งผลให้เกิดการทำลายเซลล์ประสาท
- genetic mutations: จะเกิด gene mutations ใน LRRK2, PRKN, SNCA, PINL1, DJ1, ATP13A2, GIGYF2 และ HTRA2 มีบทบาททำให้เกิด oxidative stress ยกตัวอย่างเช่น SNCA จะ encode ASN โดยเกี่ยวข้องกับการสร้างโดปามีน, neuronal differentiation การสะสมของ ASN ในเซลล์ประสาทของ SN จะนำไปสู่การตายของเซลล์ที่เกิดโรคพาร์กินสัน การเกิด mutations ใน SNCA จะเสริมให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของ ASN และ oxidative stress^{4,8,17,18,22,23}

นอกจากปัจจัยดังกล่าวข้างต้น พบว่ากลไกของ oxidative stress ในการเกิด dopaminergic degeneration ใน SN ในโรคพาร์กินสัน เนื่องจากการเกิด oxidative stress ดังนี้ (รูปที่ 3)

- มีการเพิ่ม oxidation ของโดปามีนและการเกิด neuromelanin: มีข้อมูลแสดงให้เห็นว่า catecholamines และโดยเฉพาะโดปามีนเป็นแหล่งสำคัญของอนุมูลอิสระในสมอง โดปามีนจะถูกเก็บใน synaptic vesicles ซึ่งอยู่ในภาวะเสถียร เมื่อมีมากเกินไปใน cytosol ก็จะถูกเปลี่ยนโดย monoamine oxidase (MAO) ทำให้เกิด H_2O_2 หรือเกิด autoxidation แล้วเกิด quinones ดังสมการ



ตามด้วยการเกิด autoxidation ดังสมการต่อไปนี้



รูปที่ 3 กลไกของ oxidative stress ในการเกิด dopaminergic degeneration ใน SN ในโรคพาร์กินสัน²

autoxidation ของโดปามีน หรือ L-dopa ผ่านการเกิด quinone จะทำให้เกิดอนุมูลอิสระ เช่น $O_2^{\bullet-}$ และ H_2O_2 ยิ่งไปกว่านั้นโดปามีนและ L-dopa quinone ถูกออกซิไดซ์ไปเป็น aminochromes และสุดท้าย polymerize ไปเป็น melanin พบว่าโดปามีนเป็น precursor ใน neuromelanin ของเซลล์ประสาทโดปามีน โดยที่ neuromelanin เป็นเม็ดสีสีเข้มใน pigment-bearing neuron ของ four deep brain nuclei ซึ่งเป็นส่วนของ SNpc แม้ว่าจะยังไม่ทราบหน้าที่ของ neuromelanin ในสมองก็ตาม แต่ถูกจัดอยู่ว่าเป็นชนิดหนึ่งของอนุมูลอิสระที่ก่อให้เกิด $O_2^{\bullet-}$ และ H_2O_2 ซึ่งจะส่งผลต่อการทำลายเซลล์ประสาท

- มีการเพิ่มความเข้มข้นของเหล็ก²: เหล็กอาจจะเสริมให้เกิดอนุมูลอิสระ พบว่าเหล็กมีความเข้มข้นที่สูงในหลายส่วนของ basal ganglia รวมทั้ง SN เพราะฉะนั้นอาจเป็นไปได้ว่าจะเพิ่มการบาดเจ็บของ nigral dopaminergic neuron ต่อพิษของอนุมูลออกซิเจน โดยเฉพาะใน SN ของผู้ป่วยพาร์กินสัน ที่มีเหล็กในปริมาณสูง ยิ่งกว่านั้น เหล็กนำไปสู่การสร้าง Lewy bodies ผ่านทางการเกาะกลุ่มกันของ α -synuclein ซึ่งเป็นโปรตีนจำนวนมากใน presynaptic terminals และรับผิดชอบต่อการสร้าง Lewy bodies
- ลดการผลิต reduced glutathione (GSH) และเพิ่ม oxidized glutathione (GS-SG)²: การป้องกันของสารต้านอนุมูลอิสระของสมอง ก็คือ superoxide dismutase (SOD), catalase และ glutathione peroxidase โดยพบว่า glutathione peroxidase เป็นหนึ่งในเอนไซม์ที่แรงที่สุดที่ป้องกันพิษของออกซิเจนโดยการไล่ H_2O_2 ที่ผลิตจากขบวนการเมทาบอลิซึมของเซลล์ ซึ่งถูกตรวจพบใน glial cells ของ midbrain ดังสมการ



ในสภาวะปกติจะมีความสมดุลระหว่างอัตราการเกิดและการทำลายของ H₂O₂ ซึ่งจะป้องกันการเกิด oxidative stress มีการสมมติว่าจำนวนของ GSH เป็นปัจจัยจำกัดในการเอา H₂O₂ ออก พบว่า GSH ใน SN ลดลงในผู้ป่วยพาร์กินสัน สามารถเป็นผลให้สูญเสียของเซลล์ประสาท สำหรับ GS-SG จะเพิ่มขึ้น^{2,24,25}

ในระหว่างการเกิดพยาธิสภาพของโรคพาร์กินสัน พบว่าการเกิด ROS จะทำให้เกิดความเสียหายที่ SN ผ่านทาง lipid peroxidation, protein oxidation และ DNA oxidation ปรากฏการณ์ดังกล่าวถูกชักนำโดยการเปลี่ยนแปลงปริมาณเหล็กในสมอง, mitochondria dysfunction, monoamine oxidase (MAO) activation หรือแม้กระทั่งการเปลี่ยนใน antioxidant defense system²⁵

จากที่กล่าวมานี้จะพบว่าอนุมูลอิสระที่มีมากเกินไปจนเกิด oxidative stress จะมีผลต่อการเกิดโรคพาร์กินสัน มีการสูญเสียการทำงานของเซลล์ประสาท การตายของเซลล์ประสาทและความเสื่อมของเซลล์ประสาท ดังนั้นการได้รับสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidants) ซึ่งเป็นสารที่ช่วยป้องกันหรือชะลอการเกิด ROS ที่จะส่งผลต่อการเกิด oxidative stress ได้นั้นสารต้านอนุมูลอิสระดังกล่าว ได้แก่ วิตามินอี (α -tocopherol), วิตามินซี (ascorbic acid), β -carotene, flavonoids, carotenoids และ phenolic compounds มีการศึกษาผลที่เป็นประโยชน์ของวิตามินที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระโดยการประเมินวิตามินที่ได้รับจากอาหาร ได้แก่ ผักและผลไม้ เพื่อทดสอบความสัมพันธ์กับความเสียหายของผู้ป่วยที่พัฒนาไปเป็นโรคพาร์กินสันในญี่ปุ่น จากการสังเกตพบว่าการได้รับ vitamin E และ β -carotene เกี่ยวข้องกับการลดลงของความเสียหายของโรคพาร์กินสัน การได้รับสารต้านอนุมูลอิสระในระดับสูงน่าจะลดการดำเนินไปของโรคพาร์กินสัน รวมทั้งช่วยชะลอการเกิดและการเพิ่มความรุนแรงของโรคได้ แม้ว่าไม่สามารถรักษาโรคนี้ให้หายขาดก็ตาม การได้รับสารต้านอนุมูลอิสระนับเป็นเครื่องมือที่ดีในการลดความเสี่ยงต่อการเสื่อมของเซลล์ประสาทได้^{25,26}

บทสรุป

อนุมูลอิสระจากกระบวนการต่าง ๆ ในการดำเนินชีวิตจะเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคที่มีการเสื่อมของเซลล์ประสาท โดยมีการเสียสมดุลอันเนื่องมาจากผลิตอนุมูลอิสระที่มากเกินไปความสามารถของสารต้านอนุมูลอิสระจะกำจัดได้ รวมทั้งอิออนโลหะที่เสริมให้เกิด ROS ส่งผลให้เกิดภาวะ oxidative stress ถือเป็นปัจจัยสำคัญในพยาธิสภาพของการเกิดโรคพาร์กินสัน ซึ่งถือเป็นโรคหนึ่งที่มีความเสื่อมของเซลล์ประสาทโดปามีนใน substantia nigra และเป็นโรคที่เพิ่มตามอายุที่มากขึ้น การเกิด oxidative stress ในสมองเนื่องจาก dopamine metabolism ระดับของเหล็กและ

แคลเซียมที่สูงใน substantia nigra, mitochondria dysfunction, neuroinflammation และ genetic mutations ส่งผลให้เกิดการทำลายเซลล์ประสาทด้วยกลไกหลากหลาย เช่น มีการเพิ่ม oxidation ของโดปามีนและการเกิด neuromelanin, มีการเพิ่มความเข้มข้นของเหล็ก และลดการผลิต reduced glutathione และเพิ่ม oxidized glutathione นำไปสู่การเสื่อมและการตายของเซลล์ประสาทในผู้ป่วยพาร์กินสัน

References

1. Pongnimitprasert N. Free radicals and Alzheimer's disease. *Thai Pharm Health Sci J* 2520;15(3):216-221. (in Thai)
2. Nikolova G. Oxidative stress and Parkinson disease. *Trakia J Sci* 2012;10(1):92-100.
3. Wirasorn K, Klarod K, Hongsprabhas P, Boonsiri P. Oxidative stress, antioxidant and cancer. *Srinagarind Med J* 2014;29(2):207-219. (in Thai)
4. Lazzari F, Bubacco L, Whitworth AJ, et. al. Superoxide radical dismutation as new therapeutic strategy in Parkinson's disease. *Aging Dis* 2018;9(4):716-728.
5. Sanyal J, Bandyopadhyay SK, Banerjee TK, et. al. Plasma levels of lipid peroxides in patients with Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13:129-132.
6. Ciccone CD. Free-radical toxicity and antioxidant medication in Parkinson's disease. *Phys Ther* 1998;78:313-319.
7. Kumar H, Lim H-W, More SV, et. al. The role of free radicals in the aging brain and Parkinson's disease: convergence and Parallelism. *Int J Mol Sci* 2012;13:10478-10504.
8. Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J Parkinson Dis* 2013;3(4):461-491.
9. Bhidayasiri R. Parkinson handbook. Bangkok. Chulalongkorn Centre of Excellence for Parkinson's Disease & Related Disorders, 2010: pp.1-89. (in Thai)
10. Tassanabanyong K. Efficacy and safety of cannabis oil in Parkinson's disease, Sakonnakhon Hospital. *Thai J Neurol* 2020;36(3):22-33. (in Thai)
11. Wongkor J, Satheanoppakao W, Bhidayasiri R, Tipayamongkhogul M. A pilot study: the nutritional status of Parkinson's disease patients in Chulalongkorn Comprehensive Movement Disorders Center. Graduate Research Conference. Khonkaen. Khonkaen University, 2014: pp.1702-1711. (in Thai)
12. Koutsilieris E, Scheller C, Grunblatt E, et. al. Free radicals in Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249(Suppl 2):II/1-II/5.
13. Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A. Oxidative Stress and Parkinson's Disease. *Front Neuroanat* 2015;9:1-9.
14. Luk KC. Oxidative stress and α -synuclein conspire in vulnerable neurons to promote Parkinson's disease progression. *J Clin Invest* 2019; 129(9):3530-3531.
15. Velina M-G, Lachezar M, Iordan G, et. al. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Inter J Sci Res* 2015;4(5):3061-3064.
16. Naduthota RM, Bharath RD, Jhunjhunwala K, et. al. Imaging biomarker correlates with oxidative stress in Parkinson's disease. *Neurol India* 2017;65(2):263-268.
17. Chang K-H, Chen C-M. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Antioxidants* 2020;9:461-491.

18. Dorszewska J, Kowalska M, Predecki M, et. al. Oxidative stress factors in Parkinson's disease. *Neural Regen Res* 2021;16(7):1383-1391.
19. Nikam S, Nikam P, Ahaley SK. Role of free radical and antioxidant imbalance in pathogenesis of Parkinson's disease. *Biomed Res* 2009;20(1):55-58.
20. Puspita L, Chung SY, Shim J-W. Oxidative Stress and cellular pathologies in Parkinson's Disease. *Mol Brain* 2017:1-12.
21. Guo J-D, Zhao X, Li Y, et. al. Damage to dopaminergic neurons by oxidative stress in Parkinson's disease (review). *Inter J Mol Med* 2018;41:1817-1825.
22. Gao H-M, Liu B, Zhang W, et. al. Critical role of microglial NADPH oxidase-derived free radicals in the in vitro MPTP model of Parkinson's disease. *FASEB J* 2003:1-20.
23. Tabrez S, Jabir NR, Shakil S, et.al. A synopsis on the role of tyrosine hydroxylase in Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012;11(4):395-409.
24. Medeiros MS, Schumacher-schuh A, Cardoso AM, et al. Iron and oxidative stress in Parkinson's disease: An observational study of injury biomarkers. *PLoS ONE* 2016;11(1):e0146129. (doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146129>)
25. Percario S, Barbosa AS, Varela ELP, et. al. Oxidative stress in Parkinson's disease: Potential benefits of antioxidant supplementation. *Oxid Med Cell Longe* 2020;1-23.
26. Sharma N. Free radicals, antioxidants and disease. *Biol Med* 2014;6(3):1-6.