

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**İDİOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA MİKROBİYOTANIN HASTALIĞIN
EVRESİ VE GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Handan KAYA

Nöroloji Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

2019

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**İDİOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA MİKROBİYOTANIN HASTALIĞIN
EVRESİ VE GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Handan KAYA

Nöroloji Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Dr. Öğretim Üyesi Aybala Neslihan Alagöz

Etik Kurul Onayının Tarih ve Numarası: 26.12.2018/ KÜ GOKAEK-2018/365

Karar No 20.13

2019

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	I
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	III
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
TEŞEKKÜR	XII
1. AMAÇ VE KAPSAM	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Parkinson Hastalığı.....	2
2.1.1.Tanımı ve Tarihçesi	2
2.1.2.Anatomi/Fizyolojik Anatomi.....	2
2.1.3.Patoloji	4
2.1.3.1.Parkinson Hastalığı Lewy Patolojisinde Braak Evrelemesi	4
2.1.4.Genetik	6
2.1.5.Klinik Özellikler	8
2.1.6.Tanı Kriterleri.....	8
2.1.7.Parkinson Plus Sendromları	13
2.1.7.1.Lewy Cisimcikli Demans	13
2.1.7.2.Multisistem Atrofi.....	14
2.1.7.3.Kortikobazal Dejenerasyon	15
2.1.8.Sekonder Parkinsonizm Nedenleri.....	15
2.1.9.Tedavi.....	17
2.1.10.Parkinson Hastalığında Görülen Gastrointestinal Sorunlar.....	19
2.1.10.1.Ağız içi Sorunlar	20
2.1.10.1.1.Diş sağlığı problemleri	20
2.1.10.1.2.Hipersalivasyon.....	20
2.1.10.1.3.Tat Alma Duyusunda Bozulma.....	20
2.1.10.2.Yutma Bozuklukları.....	20
2.1.10.3.Malnutrisyon.....	21
2.1.10.4.Mide Sorunları	21

2.1.10.4.1.Motilite Bozuklukları	21
2.1.10.4.2.Bozulmuş Gastrik Boşalma.....	22
2.1.10.4.3.Helicobacter pylori Enfeksiyonu.....	22
2.1.10.5.İnce Bağırsakta Bakteriyeel oğalma (SIBO).....	22
2.1.10.6.Kabızlık.....	23
2.1.11.Parkinson Hastalığında Gastrointestinal Disfonksiyon Mekanizmaları	24
2.2.Mikrobiyota.....	25
2.2.1.Mikrobiyota Tanımı	25
2.2.2.Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Aksı	26
2.2.3.Beyin-Bağırsak Ekseninde Alfa-Sinükleopati.....	27
2.2.4. Bağırsak Mikrobiyotası ve Parkinson Hastalığı	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1.Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	29
3.2.Genomik DNA İzolasyonu.....	31
3.3.DNA Konsantasyonunun Ölçümü	31
3.4.Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	31
3.5.Kütüphane Miktarının Belirlenmesi ve Örnek Havuzunun Hazırlanması	31
3.6.Biyoinformatik ve İstatistiksel Analizler	32
3.6.1.Kümeleme ve Taksonomik Sınıflandırma.....	32
3.6.2.Topluluk Yapılarının ve Çeşitliliğinin Çok Değişkenli Analizi.....	32
3.6.3.Klinik Faktörlerle Mikrobiyota Çeşitliliğinin Test Edilmesi	32
4. BULGULAR.....	34
4.1.Demografik Veriler ve Klinik Ölçekler	34
4.2.16s RNA Analizinde Elde Edilen Bulgular	35
5. TARTIşMA.....	51
6. KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- AH:** Alzheimer Hastalığı
AIDS: Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
ANOVA: Tek Yönlü Varyans Analizi
B12: Vitamin B12
BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği
BDNF: Beyin-Türevli Nörotrofik Faktör
BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği
BG: Bazal Ganglionlar
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CBD: Kortikobazal dejenerasyon
COMT: Katekol-O-Metil Transferaz
CRP: C reaktif protein
DA: Dopamin
DNA: Deoksiribonükleik asit
dsDNA: Çift sarmallı DNA
EQ-5D: Avrupa Yaşam Kalitesi İndeksi 5D versiyonu
FDG-PET: Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografisi
FDR: Yanlış Keşif Oranı
GABA: Gamaaminobütirik asit
gDNA: Genomik DNA
GDNF: Glial Hücre-Türevli Nörotrofik Faktör
GDS: Geriatrik Depresyon Skalası
GPe: Globus Pallidus Eksternus
GPi: Globus Pallidus İnternus
HY: Hoehn ve Yahr Skoru
IBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İPH: İdiopatik Parkinson Hastalığı
LDA: Lineer Diskriminant Analizi
L-Dopa: Levodopa
LPS: Lipopolisakkarid
LRKK2: Lösinden Zengin Tekrarlayan Kinaz 2

MAO-B: Monoaminooksidaz-B
MDS: Hareket Bozuklukları Cemiyeti
MIBG: Meta-iodobenzilguanidin.
MMSE: Minimental Durum Testi
MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropridin
MSA: Multisistem Atrofi
MSA-C: Multisistem Atrofi-Serebellar tip
MSA-P: Multisistem Atrofi-Parkinsonizm tipi
NMDS: Non-metrik Çok Boyutlu Ölçeklendirme Testi
NO: Nitrik Oksit
OTU: Operasyonel Taksonomik Ünite
PcoA: Temel Koordinat Analizi
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PERMANOVA: Permutasyonel Çok değişkenli Varyans Analizi
PH: Parkinson Hastalığı
PINK1: PTEN ile İndüklenmiş Kinaz 1
PML: Progresif Multifokal Lökoensefalopati
REM: Hızlı Göz Hareketleri
RNA: Ribonükleik asit
SCFA: Kısa Zincirli Yağ Asitleri
SIBO: İnce Bağırsakta Bakteriyel Çoğalma
SNCA: Alfa-sinüklein geni
SNPC: Substantia Nigra Pars Compacta
SNr: Substantia Nigra
STN: Subtalamik Nukleus
T3: Triiyodotironin
T4: Tiroksin
TLR: Tool-Like Reseptör
TSH: Tiroid stimüle edici hormon
UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
VAS: Vizüel Analog Skala
VIP: Vazoaktif İntestinal Peptid

VKI: Vücut-Kitle İndeksi

VPS35: Vakuoler Protein Sınıflama geni.



TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Parkinson hastalığının otozomal dominant monogenik formları.....	7
Tablo 2: Parkinson hastalığının otozomal resesif monogenik formları	7
Tablo 3: Sekonder Parkinsonizm Nedenleri.....	16
Tablo 4: Hastaların Demografik Verileri ve Ölçek Değerleri	34
Şekil 1: Örnek başına okunan dizi sayıları	35
Şekil 2: PH ve kontrol grubunda alfa çeşitliliğın <i>Shannon, Richness, Chao1 ve Inverse Simpson's</i> indeksleriyle değerlendirilmesi.....	36
Şekil 3: <i>Shannon</i> indeksi ile klinik parametreler arası ilişkinin “çok değişkenli lineer regresyon modeli” ile test edilmesi.....	37
Şekil 4A: <i>Shannon</i> indeksinin PH ve kontrol grubunda karşılaştırılması	37
Şekil 4B: <i>Shannon</i> indeksi ile UPDRS I korelasyonu.....	38
Şekil 4C: UPDRS IV ile <i>Shannon indeksi</i> korelasyonu	38
Şekil 4D: <i>Shannon indeksi</i> ile Beck anksiyete ölçeği korelasyonu.....	39
Şekil 5: <i>Richness</i> ile klinik faktörlerin “çok değişkenli lineer regresyon modeli” ile test edilmesi	39
Şekil 6A: <i>Richness</i> ile UPDRS I korelasyonu	40
Şekil 6B: <i>Richness</i> ile UPDRS IV korelasyonu	41
Şekil 6C: <i>Richness</i> ile Beck anksiyete ölçeği arasındaki ilişki.....	41
Şekil 6D: <i>Richness</i> ile Geriatrik depresyon skalası arasındaki ilişki	42
Şekil 6E: <i>Richness</i> ile Beck depresyon ölçeği arasındaki ilişki.....	42
Şekil 7: Temel koordinat analizi (PCoA)	43
Şekil 8: Üç boyutlu temel koordinat analizi (PCoA-3D).....	44
Şekil 9: <i>Anosim Bray-Curtis</i> testi ile PH ve kontrol grubundaki çeşitliliğın karşılaştırılması.....	44
Şekil 10: Non-metrik çok boyutlu ölçeklendirme testi (NMDS) ile PH ve kontrol grubundaki çeşitliliğın karşılaştırılması	45
Şekil 11: Beta çeşitlilik ile klinik faktörlerin ilişkisi.....	45
Şekil 12: Bakteri profilleri ve klinik faktörlerin ilişkisinin temel bileşen analizi (PCA) ile gösterilmesi.....	46

Şekil 13: Parkinson hastaları ve kontrol grubunda bakterilerin göreceli bolluğunun şube düzeyinde gösterilmesi.....	47
Şekil 14: Aile seviyesinde PH ve kontrol grubundaki bakteri profillerinin bar grafiği ile gösterilmesi.....	47
Şekil 15: Cins seviyesinde PH ve kontrol grubundaki bakteri profillerinin bar grafiği ile gösterilmesi.....	48
Şekil 16: PH ve kontrol gruplarında göreceli bolluğu (relative abundance) sıralamada en üstte yer alan 20 cins bakterinin karşılaştırılması.....	49
Şekil 17: <i>Linear Diskriminant Analizi (LDA)</i> ve (B)- <i>Random Forest</i> metodu.....	49
Şekil 18: Klinik faktörlerle göreceli bolluk bakımından sıralamada en üst sırada yer alan 50 bakterinin <i>Spearman</i> korelasyon analizi ile ısı haritası kullanılarak gösterilmesi.....	50

ÖZET

Amaç: Parkinson hastalığı (PH), bazal ganglionlardan, başta substansia nigra pars kompakta olmak üzere, diğer beyin sapı pigmentli nöronlarını da etkileyen dopaminerjik nöronların erken belirgin ölümü ile oluşan nörodejeneratif bir hastalıktır. Gastrointestinal disfonksiyon ve eşlik eden gastrointestinal bulgular PH’de sıkça görülmektedir. Çalışmamızda İPH’de sağlıklı kontrollere kıyasla bağırsak mikrobiyotasında görülen değişiklikleri saptamak ve bu değişikliklerin hastalığın evresi ve günlük yaşam aktiviteleri üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2019-Mayıs 2019 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı’na başvuran, 40-85 yaş aralığında 28 idiopatik Parkinson hastası ve hastalarla benzer demografik özelliklere sahip 28 sağlıklı kontrol dahil edildi. Tüm katılımcılar dahil etme kriterlerini taşıyordu ve dışlama kriterlerinden herhangi birine sahip değildi. Tüm katılımcılar bilgilendirilmiş onam formunu imzaladı. Hastalara öncelikle nörolojik muayene yapılmış, Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollere açlık kan şekeri, hemogram, sedimentasyon, CRP, tiroid fonksiyon testleri, B12’den oluşan rutin kan testleri yapılmıştır. Hastalara ve sağlıklı kontrollere UPDRS, Hoehn Yahr Skorlaması, Minimental Test, Beck Anksiyete Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği, Geriatrik Depresyon Ölçeği, Parkinson Anksiyete Skalası, Epworth Uykululuk Testi ve EQ-5D Günlük Yaşam Aktiviteleri Testi uygulanmıştır. Hastalardan ve sağlıklı kontrollerden mikrobiyota çalışması için steril gaita kabına gaita örneği alınmış olup örnekler -80 derecede saklanmış, biyolojik materyal transfer formundaki kriterlere uygun şekilde soğuk zincirle tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılmıştır. Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında fekal örneklerle 16sRNA analizi yapılmıştır.

Bulgular: Demografik veriler incelendiğinde İPH ve sağlıklı kontroller arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. UPDRS, Hoehn Yahr skoru ve minimental test Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde bozulmuştu. H. pylori pozitifliği kontrol grubunda daha sık görülmekle birlikte anlamlı istatistiksel değere ulaşmadı. Anksiyete ile ilgili yapılan ölçeklerde iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi. Depresyon ile ilgili ölçeklerde PH’de kontrol grubuna göre belirgin bozulma izlendi. Epworth uykululuk

testinde iki grup arasında anlamlı değişkenlik gözlenmedi. EQ-5D günlük yaşam aktivitesi testinde PH'de kontrol grubuna göre belirgin bozulma izlendi.

Yapılan 16 s RNA analizi sonuçlarına göre alfa çeşitlilik ve beta çeşitlilik bakımından İPH ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi. Taksonomik çeşitlilik her iki grupta değerlendirildiğinde şube düzeyinde Parkinson grubunda Proteobacter ve Actinobacter şubelerine ait bakterilerin göreceli bolluğunun anlamlı düzeyde arttığı izlendi. Aile düzeyinde değerlendirildiğinde Parkinson hastalarında Enterobacteriaceae ve Succinivibrinocea ailelerine dahil olan bakterilerin göreceli bolluğunun anlamlı düzeyde arttığı, Prevotellaceae ailesine dahil olan bakterilerin göreceli bolluğunun ise anlamlı düzeyde azaldığı izlendi. Cins düzeyinde değerlendirildiğinde Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre *Negativibacillus*, *Hungatella*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Phascolarctobacterium*, *Escherichia*, *Shigella*, *Erysipelotrichaceae* cinslerinin göreceli bolluğu artmış olarak izlendi. Ancak iki grup arasında göreceli bolluk bakımından anlamlı istatistiksel farka ulaşan bakteri cinsi saptanmadı. Değerlendirilen klinik ölçeklerle bakteri cinsleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Sonuç: Prevotellaceae bakterileri, bağırsak mukozal tabakasında müsin sentezine ve SCFA üretimine katıldığından, Prevotellaceae bolluğunun azalması, müsin sentezinin azalmasına ve bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olabilir. Bu durum; bakteriyel antijenlere ve endotoksinlere maruziyeti artırarak aşırı alfa-sinüklein ekspresyonunu tetikler ve hatta alfa-sinüklein yanlış katlanmasına yol açabilir. *Escherichia* ve *Shigella* gibi Enterobacteriaceae ailesine dahil olan bakteriler endotoksin üretimi yoluyla bağırsakta inflamasyonu tetikleyerek mikroglial aktivasyona yoluyla nörodejeneratif sürece katkıda bulunabilir. Çalışmamızda değerlendirilen klinik ölçekler ve hastalık evresiyle bağırsak mikrobiyotası arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir. Bağırsak mikrobiyotasının idiopatik İPH evresi, klinik ölçekleri üzerine etkisini değerlendirmek, yeni biyobelirteçler ve yeni tedavi stratejileri geliştirmek için bu alanda daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Parkinson Hastalığı, Mikrobiyota, 16sRNA, Alfa-sinüklein

Yazar Adı: Dr.Handan Kaya

Danışman Öğretim Üyesi: Dr.Öğr.Üyesi Aybala Neslihan Alagöz

ABSTRACT

Objective: Parkinson's disease (PH) is a neurodegenerative disease characterised by the early marked death of dopaminergic neurons, affecting especially the basal ganglia, substantia nigra pars compacta and other brainstem pigmented neurons. Gastrointestinal dysfunction and accompanying gastrointestinal symptoms are frequently seen in Parkinson's Disease. In our study, it was aimed to detect changes in intestinal microbiota in Idiopathic Parkinson's patients compared to healthy controls and to evaluate the effects of these changes on disease stage and daily life activities.

Method: 28 idiopathic Parkinson's patients in the 40-85 age range who consulted to the Neurology Department of Kocaeli University Faculty of Medicine between January 2019-May 2019 were involved in this study. 28 healthy controls with similar demographic characteristics were selected for the control group. All the participants met inclusion criteria and none of them had any of exclusion criteria. All the participants signed the informed consent form. Neurological examination was performed to the patients first, routine blood tests consisting of fasting blood glucose, hemogram, erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein, thyroid function tests and serum B12 level were performed for Parkinson's patients and healthy controls. Clinical scales such as UPDRS, Hoehn And Yahr Scoring, Minimental Test, Beck Anxiety Scale, Beck Depression Scale, Geriatric Depression Scale, Parkinson's Anxiety Scale, Epworth Sleepiness Test, and EQ-5D Daily Life Activities Test were applied to patients and healthy controls. A stool sample was taken from patients and healthy controls into sterile stool tubes for microbiota study, and the samples were preserved at -80 degrees and delivered to the medical microbiology laboratory with cold chain in accordance with the criteria in the biological material transfer form. 16 s RNA analysis was performed on fecal samples in the medical microbiology laboratory.

Results: When demographic data were analyzed, no statistically significant difference was found between idiopathic Parkinson patients and healthy controls in terms of age, gender, body mass index. UPDRS, Hoehn Yahr score and minimental test were significantly impaired in Parkinson's patients compared to the control group. H.pylori positivity was more common in the control group but did not reach statistical value. No significant statistical difference was observed between the two groups in the anxiety-related scales. Significant deterioration was observed in depression-related scales in Parkinson's patients

compared to the control group. In the Epworth sleepiness test, no significant difference was observed between the two groups. In EQ-5D daily life activity test, Parkinson patients showed a significant deterioration compared to the control group.

According to the results of 16 s RNA analysis, there was no statistically significant difference between idiopathic Parkinson patients and healthy controls in terms of alpha diversity and beta diversity. When the taxonomic diversity was examined in both groups at the phylum level, it was observed that the relative abundance of bacteria from the Proteobacter and Actinobacter phyla were significantly increased in Parkinson group compared to the control group. When analyzed at the family level, it was observed that the relative abundance of bacteria in the Enterobacteriaceae and Succinivibrinoceae families were increased significantly, and the relative abundance of bacteria in the Prevotellaceae family were decreased significantly. When evaluated at the genus level, the relative abundance of *Negativibacillus*, *Hungatella*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Phascolarctobacterium*, *Escherichia*, *Shigella*, *Erysipelotrichaceae* species were observed to be increased in Parkinsons' patients. However, none of these bacterial genera reached significant statistical change in terms of relative abundance. There was no significant correlation between evaluated clinical features and bacterial genera.

Conclusion: Since Prevotellaceae bacteria are involved in mucin synthesis in the intestinal mucosal layer and production of short-chain fatty acids (SCFA), decreased Prevotellaceae abundance can lead to decreased mucin synthesis and increased intestinal permeability. Increased intestinal permeability increases exposure to bacterial antigens and endotoxins, triggering excessive alpha-synuclein expression, and may even lead to alpha-synuclein misfolding. Bacteria from the Enterobacteriaceae family, such as *Escherichia* and *Shigella*, trigger inflammation in the intestine through endotoxin production, leading to microglial activation and may contribute to the neurodegenerative process. In our study, there was no significant correlation between the clinical scales evaluated, the disease stage and intestinal microbiota. More clinical research is needed in this area to assess the effect of gut microbiota on idiopathic Parkinson's disease stage, clinical scales, and to develop new biomarkers and new treatment strategies.

Key Words: Parkinson's Disease, Microbiota, 16sRNA, Alpha-synuclein

Author: Dr. Handan Kaya

Counsellor: Assistant Prof.Dr. Aybala Neslihan Alagöz

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımlarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hüsnü Efendi'ye, Prof. Dr. E.Faik Budak'a, Prof. Dr. H.Macit Selekler'e, Prof. Dr. Ayşe Kutlu Öztürk'e, Dr. Öğretim üyesi Serap Mülayim ve Dr. Öğretim üyesi Aybala Neslihan Alagöz'e,

Eğitimim sırasında ve tezimin hazırlıklarında deneyimleri ve bilgisi ile destek olan danışman hocam Dr. Öğretim üyesi Aybala Neslihan Alagöz'e,

Tezim kapsamında mikrobiyota çalışması için katkılarından dolayı Medipol Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğr. Üyesi Doç. Dr. Süleyman Yıldırım, Muzaffer Arıkan ve Psikolog Zeynep Temel'e,

Asistanlığım süresince aynı çalışma ortamını paylaştığım asistan arkadaşlarıma, bölümümüzdeki tüm teknisyen, hemşire, sekreter ve diğer personelimize,

Ve eğitim hayatım boyunca her zaman destek olan aileme, desteklerini esirgemeyen eşim Sinan Çelik ve ailesine;

Teşekkür ederim.

Dr. Handan Kaya

Aralık 2019

1. AMAÇ VE KAPSAM

Parkinson hastalığı (PH), bazal ganglionlardan, başta substansia nigra pars kompakta olmak üzere, diğer beyin sapı pigmentli nöronlarını da etkileyen dopaminerjik nöronların erken belirgin ölümü ile oluşan nörodejeneratif bir hastalıktır. İnsanlarda bulunan mikroorganizmaların tamamına “mikrobiyota”, mikroorganizmaların genomuna ise “mikrobiyom” denir.

Bağırsak mikroorganizmalarının bileşimi ve miktarındaki değişiklikler, hem enterik sinir sistemini hem de merkezi sinir sistemini etkileyebilir. Bağırsak-beyin arasındaki bu iki yönlü etkileşim; Alzheimer Hastalığı (AH) ve PH gibi birçok nörolojik hastalıkta rol oynamaktadır. Yapılan araştırmalarda bağırsak mikrobiyotasının mikrobiyota-bağırsak-beyin aksı üzerinden PH gibi birçok hastalıkta alfa sinüklein depolanması ve nörodejenerasyon ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Geçmiş yıllarda yapılan geniş kapsamlı araştırmalara rağmen nörodejeneratif hastalıkların patolojik süreci ve progresyonlarını önleyecek etkin tedaviler bilinmemektedir.

Mikrobiyota, bağırsak-beyin aksı ve nörodejenerasyon arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşması; prebiyotikler, probiyotikler ve diyet düzenlemeleri, antibiyotik tedavileri, fekal transplantasyon gibi yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, hastalığın erken tanısı ve yeni biyobelirteçler geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Parkinson Hastalığı

2.1.1.Parkinson Hastalığı Tanımı ve Tarihçesi

Parkinson hastalığı (PH), bazal ganglionlardan, başta substansia nigra pars kompakta olmak üzere, diğer beyin sapı pigmentli nöronlarını da etkileyen dopaminerjik nöronların erken belirgin ölümü ile oluşan nörodejeneratif bir hastalıktır.

Parkinson Hastalığı ilk kez 1817 yılında James Parkinson isimli bir İngiliz doktor tarafından “Titrek Felç” olarak tanımlanmıştır. James Parkinson, hastalığı sinsi başlangıçlı, progresif ve disabilite yaratan bir hastalık olarak tanımlayarak istirahat tremoru, fleksör postür ve festinasyondan söz etmiştir.^{1,2}

19. yüzyılın önde gelen klinik nöroloğu Jean-Martin Charcot, Parkinson’un gözlemlerine geniş detaylar ekledi ve bradikinezi ile rijiditeyi hastalığın temel özellikleri olarak tanımladı. Tremorun tipik olduğunu, ancak tanı koydurucu bir özellik olmadığını belirtti ve “Titrek Felç” yerine “Parkinson Hastalığı” olarak tanımlanmasını daha uygun buldu.³

Parkinson hastalığı (PH), bazal ganglionlardan, başta substansia nigra pars kompakta olmak üzere, diğer beyin sapı pigmentli nöronlarını da etkileyen dopaminerjik nöronların erken belirgin ölümü ile oluşan nörodejeneratif bir hastalıktır ve tüm parkinsonizm olgularının %80’nini oluşturur.^{4,5} Bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite ve postüral instabilite gibi klasik motor semptomlar, substantia nigrada dopamin üreten hücrelerin ölümünden kaynaklanmaktadır.⁶ Olfaktör, gastrointestinal, kardiyovasküler ve ürogenital sistemleri içeren geniş bir nonmotor belirti spektrumu vardır.⁷ 65 yaş üstü popülasyonda prevalansı yaklaşık %1’dir.⁸ Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara oranla (E/K:3/2) daha fazladır.⁹ İdiopatik PH (İPH) , tipik olarak ortalama 50-60 yaşlarında başlayıp, yaklaşık 10-20 yıllık bir süreçte progresif olarak ilerler.¹⁰ İPH, nadiren genç yaşta da başlayabilir, hastaların %5’inde hastalığın 40 yaşından önce başladığı bilinmektedir.¹¹ Türkiye’de PH prevalansı 111/100000 olarak bildirilmiştir.¹²

2.1.2.Anatomi /Fizyolojik Anatomi

PH ağırlıklı olarak bazal ganglionların bir bozukluğu olarak kabul edilir.¹³ Bazal ganglionlar (BG) ön beyin tabanında bulunan derin ve merkezi yerleşimli bir grup çekirdektir. Beynin diğer bölgelerinin yanısıra korteks ve talamus ile de bağlantıları

mevcuttur. BG'ler bazı nörotransmitterler aracılığıyla nukleuslar arası bağlantı kurarlar. BG'lerin temel parçalarını putamen, kaudat nukleus ve globus pallidus (eksternus ve internus) oluşturur. Substantia nigra (pars kompakta ve retikülata) ve subtalamik nukleus BG'lerin spesifik parçalarından olmadığı halde, fonksiyonel olarak bu sistemle ilişkilidirler.¹⁴ BG'ler serebral korteksi etkileyerek, kas hareketlerini düzenlerler.¹⁵ 20. yüzyılın başlarında öncü araştırmacılar tarafından yapılan klinikopatolojik korelasyonlar, insanlarda ve maymunlarda lentiküler çekirdek, subtalamik nukleus, substantia nigra ve nucleus ruber lezyonlarının, hareketlerde yavaşlama, rijidite, tremor, distoni ve hemiballismusla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.¹⁶

Striatum efferent nöronlar, Gama aminobütirik asit (GABA)erjiktir ve direkt ve indirekt yol olmak üzere iki farklı projeksiyon sistemi ile Globus pallidus eksternus (GPe) ve Globus pallidus internus (GPi) ile bağlanır. Direkt yoldaki GABA içeren inhibitör nöronlar, doğrudan putamenden GPi/Substantia nigraya (SNr)ya projeksiyon yapar. Dopamin (DA) D-1 reseptörleri taşırlar, substans P ve dynorphin'i birlikte eksprese ederler ve GPi/SNr nöronları ile monosinaptik bir inhibitör bağlantı kurarlar. Böylece talamusun inhibe edici sistemi inhibe edildiği için talamokortikal yol harekete geçer. Bu, motor hareketin oluşabilmesi için gerekli olan yoldur. "İndirekt yol" daki nöronlar D-2 reseptörleri taşırlar ve birlikte enkefalini eksprese ederler. Monosinaptik inhibitör bir bağlantı yoluyla GPe'yi inhibe ederler. GPe normalde GABA içerir ancak striatum tarafından inhibe edildiğinden GABA'yı subtalamik nukleusa iletmez. Subtalamik nukleus (STN) serbest kalınca glutamat ile GPi ve SNr'yı uyarır. GABA içeren GPi/SNr uyarılarak, GABA'yı talamusa iletir ve talamus inhibe olur. Böylece glutamat içeren talamokortikal yol harekete geçememiş ve korteksi uyarılamamış olur ve hareketin oluşması engellenmiş olur. Direkt ve indirekt yolların dengeli bir biçimde çalışmasıyla istemli hareket sağlanır.^{17,18}

Substantia nigra pars kompaktan (SNPC) striatuma gelen DA, striatal nöronlar üzerinde ikili bir etki uygulayarak, direkt yoldaki D1 nöronlarını uyarıp indirekt yoldaki D2 nöronlarını inhibe ederek kortikostriatal girdiler üzerindeki glutamaterjik etkileri modüle eder.^{17,19}

Nigrostriatal dejenerasyon durumunda striatumda DA azalır ve striatal internöronlar arasında kolinerjik aktivite artar. DA eksikliğinde direkt/indirekt yol arasındaki denge, indirekt yol lehine kayar. Dolayısıyla talamokortikal yol inhibe olur ve kortekse uyarıcı

bilgi gitmesi önlenir. Bu durum kortikospinal projeksiyonların uyarılmasını önler ve hareket ve tonus bozuklukları gibi PH bulguları ortaya çıkar.²⁰

2.1.3.Patoloji

PH'nin en önemli patolojik özelliği substantia nigra pars compactadaki (SNPC) dopaminerjik nöronların kaybıdır. SNPC'nin en çok etkilenen bölgesi dorsal putamene projeksiyon yapan nöronları içeren ventrolateral alandır. Klinik-patolojik korelasyon çalışmalarının sonuçları, bu alandaki orta ila şiddetli dopaminerjik nöronal kaybın, muhtemelen ileri PH'de özellikle motor özelliklerin, bradikinezinin ve rijiditenin nedeni olduğunu göstermiştir.²¹ PH'de nöronal kayıp, locus ceruleus, raphe nucleus, Meynertin bazal nucleusu, pedunculopontin nucleus, vagusun dorsal motor çekirdeği, amigdala ve hipotalamus gibi birçok beyin bölgesinde meydana gelir.²²

PH'nin bir diğer özelliği Lewy patolojisidir. Anormal katlanmış proteinlerin birikimi, PH gibi nörodejeneratif hastalıklarda ortak bir özellik olarak ortaya çıkmıştır. Her bir nörodejeneratif hastalık, ilişkili protein inklüzyonlarında en baskın olarak bulunan proteine göre sınıflandırılır.²³ PH'de bu protein, alfa-sinüklein olarak tanımlanmıştır.²⁴ Yanlış katlanmış alfa-sinüklein insolubl hale gelir ve nöronların hücre gövdesi içinde hücre içi inklüzyonlar (Lewy body) oluşturmak üzere kümelenir.²⁵ Lewy patolojisi yalnızca beyin ile sınırlı değildir, ayrıca vagus siniri, sempatik ganglionlar, kardiyak pleksus, enterik sinir sistemi, tükürük bezleri, adrenal medulla, kutanöz sinirler ve siyatik sinirleri de içeren omurilik ve periferik sinir sisteminde de bulunabilir.²⁶⁻²⁸

Braak ve arkadaşları, periferik sinir sisteminden başlayıp kaudo-rostral yönde merkezi sinir sistemini de kademeli olarak etkileyen, altı aşama öne sürdüler.²⁹

2.1.3.1.Parkinson Hastalığı Lewy Patolojisinde Braak Evrelemesi

Braak modeli, Parkinson hastalığında Lewy patolojisinin aşağıdaki aşamalar boyunca zamansal ve mekansal olarak ilerlediğini öne sürer:

Evre 1 Periferik sinir sistemi (otonomik nöronlar), olfaktör bulbus, ön olfaktör nucleus), medulla (vagal ve glossofaringeal sinirlerin dorsal motor nükleusu)

Evre 2 Pons (locus ceruleus, magnoselüler retiküler formasyon bölümleri, posterior raphe nükleus), medulla spinalis gri maddesi

Evre 3 Pons (pedinkülopontin nükleus), ortabeyin (substantia nigra pars compacta), basal önbeyin (Meynert'in bazal nükleusu), limbik sistem (amigdalanın santral subnükleusu)

Evre 4 Limbik sistem (amigdalanın aksesuar kortikal ve bazolateral nükleusu, stria terminalisin interstisyel nükleusu, ventral claustrum), talamus (intralaminar nükleus), temporal korteks (anteromedial temporal mezokorteks, hipokampus CA2 bölgesi)

Evre 5 ve 6 Multipl kortikal bölge (insular korteks, kortikal asosiyasyon alanları, primer kortikal alanlar)

Spesifik olarak evre 1 ve 2, premotor semptomların başlangıcına karşılık gelir, evre 3'te nigrostriatal DA eksikliğine bağlı motor bulgular mevcuttur, 4.-6. evreler ise ilerlemiş hastalığın nonmotor semptomları ile ortaya çıkar. Çeşitli patolojik çalışmalardan elde edilen bulgular, demans ve kortikal Lewy patolojisinin şiddeti arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir.³⁰⁻³²

Lewy patolojisinin PH'de nörodejenerasyon için biyolojik bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, PH patolojisinin yalnızca Lewy patolojisine bağlı gelişmediğini ve çok daha karmaşık olduğunu ortaya koymuştur. Alfa-sinüklein, küçük noktasal veya ince iplikli yapılar,^{33,34} çok ince presinaptik depozitler³⁵ ve 2-100 alfa-sinüklein monomerinden oluşan çözünür oligomerler dahil olmak üzere çok çeşitli agregat tipleri oluşturabilmektedir.³⁶ Çeşitli alfa-sinüklein agregat formları, PH'de nörodejenerasyonda önemli rol oynar. Özellikle, alfa-sinüklein'in bazı oligomerik formları nöronlar için toksiktir.³⁷ PH'nin monogenik formlarının tanımlanması ve karakterizasyonu ile birlikte, klinik PH'nin Lewy patolojisi olmadan ortaya çıktığı tespit edildi. Bazı nöropatolojik raporlar, PH'ye sahip, Parkyn ile ilişkili hastalığı olan ve LRRK2 mutasyonu olan hastaların daha küçük bir kısmında, Lewy patolojisinin olmadığını göstermiştir.^{38,39} Lewy cisimcikleri dışındaki alternatif alfa-sinüklein agregatları ve alfa-sinüklein dışı protein içeren inklüzyonlar, Parkinson patolojisinin önemli özellikleridir.

Nöroinflamasyon, PH patolojisinin bir başka özelliğidir.⁴⁰ Hem aktive astrositlerden kaynaklanan reaktif gliosis hem de mikroglial aktivasyondan kaynaklanan mikrogliazis, PH'de nörodejenerasyonda rol oynar. Astrosit ve mikroglialar, ekstraselüler atıkların temizlenmesinde rol oynayarak nöronların hayatta kalmasına katkıda bulunur. Aktive mikroglialar, beyin-türevli nörotrofik faktör (BDNF) ve glial hücre-türevli nörotrofik

faktör (GDNF) gibi trofik faktörler ve aynı zamanda zararlı reaktif oksijen ve azot türleri ile proinflamatuvar sitokinler salgılar.

2.1.4.Genetik

PH araştırmalarında son yirmi yılda yapılan en büyük gelişmelerden biri, PH genetiğinin daha iyi anlaşılması olmuştur. Araştırılan birçok aday gen arasında, en iyi çalışılanlar LRRK2, SNCA, VPS35, Parkin, PINK1 ve DJ1'dir. Parkinson için genetik riskler, yüksek Parkinson riski ile ilişkili olanlar ve Parkinson riskini ılımlı düzeyde artıranlar olarak ikiye bölünebilir. Parkinson için yüksek risk ile ilişkili mutasyonlar genellikle monojenik, Mendelian kalıtılır ve Parkinson vakalarının %5 ila 10'u ile ilişkilidir.⁴¹ Parkinsonizm ile ilişkili tanımlanan ilk gen SNCA'dır, SNCA mutasyonları otozomal dominant parkinsonizm ile ilişkilidir.⁴² Missense mutasyonlar nedeniyle oluşan amino asit değişiklikleri veya gen lokus multiplikasyonlarından kaynaklanan protein ekspresyonu artışı, alfa-sinuklein birikimine yol açar. SNCA ile ilişkili Parkinson hastalığı nadir görölse de SNCA mutasyonlarının Parkinson hastalığının genetik bir nedeni olarak tanımlanması, alfa-sinuklein'in Lewy cisimleri ve nöritin ana bileşeni olarak tanımlanmasına neden olmuştur.⁴³ Ayrıca, bu bulgu, PH'nin monogenik formlarıyla ilişkili büyük bir gen listesinin keşfedilmesini sağlamıştır.⁴⁴ (Tablo 1 ve 2)

LRRK2 mutasyonu, genetik PH'nin en sık nedenidir, tüm dünyada ailesel PH'de yaklaşık %4, sporadik PH'de ise %1 oranında görölür.⁴⁵

Parkin, PINK1 ve DJ-1, PH'nin otozomal resesif formları ile ilişkilidir. Otozomal dominant PH sporadik PH'ye benzer bir başlangıç yaşı olma eğiliminde iken, otozomal resesif kalıtılan parkinsonizm daha erken başlangıçlı (40 yaş altı) olma eğilimindedir.⁴⁶ Parkin mutasyonu otozomal resesif PH'nin en sık nedenidir. 45 yaş öncesi başlangıçlı ailesel Parkinson vakalarının %50'sinde ve sporadik vakaların ise yaklaşık %15'inde Parkin mutasyonları görölür.^{47,48}

Tablo 1: Parkinson hastalığının otozomal dominant monogenik formları

Gen	Protein	Hastalık yapıcı mutasyon
SNCA	Alfa-synuclein	Missense mutasyonlar (Ala18Thr, Ala29Ser, Ala30Pro, Glu46Lys, His50Gln, Gly51Asp, Ala53Glu, Ala53Thr); multiplikasyonlar (duplikasyon, triplikasyon)
LRRK2	Lösinden zengin tekrar içeren kinaz 2	Missense mutasyonları (Ile1371Val, Asn1437His, Arg1441Cys, Arg1441Gly, Arg1441His, Tyr1699Cys, Gly2019Ser [en yaygın], Ile2020Thr)
VPS35	Vakuoler protein sınıf 35	Missense mutasyon (Asp620Asn)
EIF4G1	Eukaryotic translation initiation factor 4- γ 1	Missense mutasyonlar (Arg1205His, Ala502Val)
DNAJC13	Reseptör aracılı endositoz 8 (REM-8)	Missense mutasyon (Asn855Ser)
CHCHD2	Coiled-coil-helix-coiled-coilhelix domain containing 2	Missense mutasyon (Thr61Ile, Arg145Gln)

Tablo 2: Parkinson hastalığının otozomal resesif monogenik formları

Gen	Protein	Hastalık yapıcı mutasyon
Parkin	Parkin	Ekzon delesyonları veya multiplikasyonları (en sık); missense mutasyonlar, nonsense mutasyonlar, küçük delesyonlar veya insersiyonlar
PINK1	PTEN-indüklenmiş kinaz 1	Missense veya nonsense mutasyonlar (en sık); ekzon delesyonları veya duplikasyonları
DJ-1	DJ-1	Missense mutasyonlar veya ekzon değişiklikleri (en sık)

2.1.5.Klinik Özellikler

PH, Alzheimer hastalığından (AH) sonra ikinci en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Ana klinik belirtiler bradikinezi, rijidite, tremor ve postüral instabilitedir. PH, istirahat tremorunun eşlik ettiği veya etmediği, asimetric rijidite ve bradikinezi ile karakterizedir. Hastalık genellikle asimetric olarak, vücudun bir yarısında ortaya çıkar. İlk semptomlar genellikle bir ekstremitede ince motor hareketlerde beceriksizlik, istirahat tremoru, yavaşlama ya da tüm hareketlerde, özellikle de yürümede yavaşlama, öne eğik yürüme şeklindedir. Bu belirtiler genellikle sinsi başlangıçlıdır ve yavaş ilerlerler, zaman içerisinde vücudun diğer yarısına da geçer. Tremor 4 ila 6 Hz frekansında ve tipik olarak en çok distal üst ekstremitelerde belirgindir. Tremor alt ekstremitelerde veya baş boyun bölgesinde de (en sık çene olmak üzere, dudak ve dil) görülebilir.⁴⁹ Dopaminerjik tedavi, özellikle levodopa, bu motor özelliklerin hafifletilmesinde etkilidir ve Levodopaya yanıt, PH teşhisini desteklemektedir. Hastalığın ilerlemesi ile motor dalgalanmalar ve diskineziler gelişebilir. Bu özellikler PH'nin karakteristik özellikleridir ve parkinsonizmin diğer nedenlerinde görülmez. PH'de klinik heterojenitenin gözlemlenmesi prognoz ve tedavi için etkileri olan farklı alt tiplerin tanınmasını sağlamıştır. Kohort çalışmaları sonucu tremor baskın tip ve diğeri postural instabilite ile yürüme bozukluğu baskın tip olmak üzere iki ana alt tip belirlenmiştir.⁵⁰ Tremor-baskın PH, daha erken başlangıçlıdır ve daha yavaş ilerler.⁵¹ Postural instabilite ve yürüme bozukluğu ile giden alt tipi ise daha fazla bilişsel bozulma ve daha hızlı bir progresyon ile ilişkilidir.⁵²

REM uyku davranış bozukluğu olan hastaların yaklaşık %50'sinde, on yıl içinde klinik parkinsonizm gelişir. Ancak REM uyku-davranış bozukluğu, Multisistem atrofi ve Lewy cisimcikli demans gibi diğeri sinükleinopatilerde de görülebilir.⁵³ Diğeri nonmotor semptomlar kabızlık, anosmi, erektil disfonksiyon gibi otonomik semptomlar, ağrı-dizestezi gibi duysal bozukluklar ve depresyon, anksiyete, demans gibi nöropsikiyatrik bozukluklardır.⁵⁴ Bu bulgular motor bulguların başlamasından yıllar önce ortaya çıkabilirler. Özellikle yaşlı hastalarda ve ileri evrelerde PH demansı gelişebilir.

2.1.6.Tanı Kriterleri

Klinikte ve araştırmalarda kullanılmak üzere Parkinson hastalığı tanısı koymak için Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik tanı kriterleri kullanılmaktadır.⁵⁵ Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterlerine

göre PH tanısı için temel semptom olan bradikineziye rijidite, istirahat tremoru veya postural instabiliteden birinin veya birden fazlasının mutlak eşlik etmesi gerekir. Aynı şekilde Parkinson tanısı için 3 veya daha fazla destekleyici kriterin olması ve 16 dışlayıcı kriterin de bulunmaması gerekmektedir. Bu kriterlerin duyarlılığı %90'dır.⁵⁶

Dahil olma kriterleri:

1. Bradikinezi (tekrarlayan aktivite ile hareket hız ve amplitüdünün giderek azaldığı istemli harekete başlamada yavaşlık)
2. Ve en az aşağıdakilerden birinin eşlik etmesi
 - a. Kas rijiditesi
 - b. 4-6 Hz istirahat tremoru
 - c. Postural instabilite (primer görsel, vestibüler, serebellar veya derin duyu ile ilgili işlev bozukluğundan kaynaklanmayan)

Dışlayıcı kriterler:

1. Tekrarlayan inme anamnezi ve parkinsonyen özelliklerin basamaklı ilerlemesi
2. Tekrarlayan kafa travması öyküsü
3. Kesin ensefalit öyküsü
4. Okulojirik krizler
5. Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanım öyküsü
6. Birden fazla akrobada etkilenme
7. Süreğen remisyon
8. Üç yıl sonrasında belirtilerin tek taraflı devam etmesi
9. Supranükleer bakış felci
10. Serebellar belirtiler
11. Erken ağır otonom tutulum
12. Erken ağır demans (hafıza, lisan ve praksi bozuklukları ile birlikte)
13. Babinski belirtisi
14. BT'de serebral tümör veya kommunikan hidrosefali varlığı
15. Yüksek doz L-Dopaya yanıt alınmaması (malabsorpsiyon dışlanmalı)
16. MPTP(1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropridin)'e maruz kalma

Destekleyici Kriterler

(PH tanısı için 3 veya daha fazlası gereklidir)

1. Tek taraflı başlangıç
2. İstirahat tremorunun varlığı
3. Belirtilerin başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere asimetrinin korunması
4. L-Dopa'ya iyi yanıt (%70-100)
5. L-Dopa'ya bağlı şiddetli diskinezi
6. Beş yıl veya daha uzun süreli L-Dopa yanıtı
7. On yıl veya daha uzun süreli klinik seyir

2015'te Hareket Bozuklukları Cemiyeti (MDS) tarafından Parkinson hastalığı için yeni tanı kriterleri önerilmiştir. Bu kriterler içinde ilk önemli kriter olan Parkinsonizm; bradikineziye rijidite ya da tremordan en az birinin eşlik etmesi olarak tanımlanır. Tüm kardinal bulgular MDS Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği III motor bölümünde (MDS – UPDRS III) yapılmış olan tanımlamalara uymalıdır. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterlerinde mevcut olan postural instabilite kardinal bulgular arasından çıkarılmıştır.

Hareket Bozuklukları Cemiyeti (MDS) Parkinson Hastalığı klinik tanı kriterleri ⁵⁷ :
Parkinsonizm saptandığında;

Klinik Kesin Parkinson Hastalığı tanısı için:

1. Kesin dışlama kriterlerinin olmaması
2. En az iki destekleyici kriterin olması
3. Kırmızı bayrakların olmaması

Klinik Olası Parkinson Hastalığı tanısı için:

1. Kesin dışlama kriterlerinin olmaması
2. Destekleyici bulgularla dengelenen kırmızı bayrakların olması
 - a. Eğer 1 kırmızı bayrak varsa, mutlaka en az 1 destekleyici bulgu olması gerekmektedir.
 - b. Eğer 2 kırmızı bayrak varsa, en az 2 destekleyici bulgu olması gerekmektedir
 - c. İki kiden fazla kırmızı bayrak varsa bu kategoriye uygun kabul edilmemektedir.

Destekleyici kriterler;

1. Dopaminerjik tedaviye dramatik cevap olması

Tedaviye başlangıç döneminde hastanın fonksiyonel olarak normale ya da normale yakın düzeye dönmesi. Eğer başlangıç tedavisine cevap hakkında yeterli bilgi yoksa dramatik cevap aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

a) Doz artışları ile belirgin düzelme ya da doz azaltımı ile belirgin kötüleşme.

Hafif değişiklikler değerlendirilmemektedir. Bu objektif (tedavi ile MDS UPDRS III'te >%30 değişim) ya da subjektif (güvenilir hasta ya da hasta yakınından belirgin değişiklik olduğuna dair dökümanite bilgi olması) olarak belirtilmelidir.

b) Tahmin edilebilir doz sonu kötüleşmeleri gibi net ya da belirgin on/off dönem dalgalanmaları olması.

2. Levodopa ilişkili diskinezinin olması

3. Klinik muayenede ekstremitelerde istirahat tremoru olması (geçmişte ya da o anki muayenede)

4. Koku duyusunun kaybı ya da MIBG sintigrafide kardiyak sempatik denervasyonun gösterilmesi

Kesin Dışlama Kriterleri:

Herhangi birinin varlığı Parkinson hastalığı tanısını dışlamaktadır:

1. Serebellar yürüyüş, ekstremitelerde ataksisi veya serebellar okülomotor bozukluklar (devamlı bakışla tetiklenen nistagmus, hipermetrik sakkadlar, makro kare dalga jerkleri gibi) gibi net serebellar bulguların olması

2. Aşağı bakışta vertikal supranükleer bakış paralizi veya seçici olarak aşağı bakış vertikal sakkadlarda yavaşlama

3. Hastalığın ilk beş senesi içinde konsensüs tanı kriterlerini (Rascovsky K, 2011) dolduran olası davranışsal varyant frontotemporal demans ya da primer progresif afazi tanısının olması

4. Alt ekstremitelere sınırlı parkinsoniyen bulguların 3 seneden uzun sürmesi

5. İlaçla ilişkili parkinsonizmle uyumlu zaman süreci içerisinde dopamin reseptör blokörü ya da dopamin tüketen ilaç kullanılmış olunması

6. İlimli hastalığa rağmen yüksek doz levodopaya gözle görülür bir cevap olmaması

7. Belirgin kortikal duyu kusuru (grafestezi, sağlam primer duyu modalitelerinde stereognozi olması), belirgin ekstremitelerde ideomotor apraksi veya progresif afazi olması
8. Presinaptik dopaminerjik sistemin normal fonksiyonel nörogörüntülemesi
9. Dökümanite edilmiş, hastanın bulguları ile uyumlu, parkinsonizm yapan başka alternatif durum olması veya uzman doktor tarafından yapılan muayenede Parkinson hastalığından daha başka bir hastalık olduğunu düşünme

Kırmızı Bayraklar

1. Başlangıçtan sonraki ilk 5 sene içerisinde tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyacak kadar yürüme bozukluğunun olması
2. Tedavi altında stabil seyretmenin haricinde hastalığın motor bulgularının 5 yıl ya da daha fazla süre boyunca ilerleme göstermemesi
3. Erken bulber disfonksiyon: Hastalığın ilk 5 yılı içerisinde ileri disfoni ya da dizartri (zamanın çoğunda konuşmanın anlaşılammaması) ya da ileri disfaji (yumuşak gıda gereksinimi, nazogastrik tüp ya da gastrostomiden beslenme) olması
4. İspiratuar solunum disfonksiyonu: Diurnal ya da nokturnal inspiratuar stridor ya da sık inspiratuar iç çekme olması
5. Hastalığın ilk 5 yılında ileri otonomik bozukluk olması.
 - a) Ortostatik hipotansiyon – dehidratasyon, medikasyon veya otonomik bozukluğa sebep olacak başka bir hastalık olmaksızın üç dakika ayakta durduktan sonra ölçülen sistolik kan basıncında 30mmHg ve diastolik kan basıncında 15mmHg ortostatik düşme olması veya
 - b) Hastalığın ilk 5 yılında ileri üriner retansiyon ya da üriner inkontinans olması (kadınlardaki uzun süreli ya da hafif stres inkontinansı dışında). Erkeklerde üriner retansiyon prostat hastalığı ile ilişkili olmamalı, erektil disfonksiyonla ilişkili olmalıdır.
6. Hastalık başlangıcının ilk 3 yılında denge bozukluğu nedeniyle yılda birden fazla tekrarlayan düşmelerin olması
7. Hastalık başlangıcının ilk 10 yılında orantısız anterokollis (distonik) ya da ellerdeayaklarda kontraktür olması
8. Beş yıllık hastalık sürecine rağmen sık görülen non-motor bulguların olmaması. Bunlar uyku bozukluğu (uykuyu sürdürememe, artmış gündüz uykululuğu, REM uykusu davranış bozukluğu), otonom bozukluk (konstipasyon, gün içi üriner sıkıştırma,

septomatik ortostaz), hiposmi veya psikiyatrik bozuklukları (depresyon, anksiyete veya halüsinasyonlar) içermektedir.

9. Açıklanamayan piramidal güçsüzlük veya patolojik refleks artışı (hafif refleks asimetrisi ve izole ekstansör plantar cevap haricinde) gibi piramidal bulguların olması

10. Bilateral simetrik parkinsonizm. Hasta ya da hasta yakınının taraf baskınlığı olmadan bilateral başlangıç fark etmesi ve objektif muayenede taraf baskınlığının saptanmaması

MDS kriterlerine göre hastada Parkinsonizm bulguları yoksa Parkinson tanısı dışlanmaktayken Parkinsonizm bulguları varlığında dışlama kriteri olup olmadığına bakılır. Parkinsonizmi olan hastada dışlama kriteri mevcutsa hasta Parkinson tanısı alamaz. Parkinsonizmi olan hastada dışlama kriterlerinden biri mevcut değilse destekleyici kriterlere bakılır, en az 2 destekleyici kriter varsa Parkinson tanısı alır. Parkinsonizmi olan ve dışlama kriteri bulunmayan bir hastada yeterli sayıda destekleyici kriter yoksa kırmızı bayrak sayısına bakılır, kırmızı bayrakların sayısı destekleyici kriter sayısına eşit veya daha azsa hasta Parkinson tanısı alır.⁵⁷

2.1.7.Parkinson-Plus Sendromları

Lewy cisimcikli demans, multisistem atrofi, progresif supranükleer palsi ve kortikobazal dejenerasyon Parkinson plus sendromları veya atipik Parkinsonyen sendromlar olarak sınıflandırılır. Parkinson plus sendromlarının tümünde, levodopa yanıtı zayıf olan parkinsonizm mevcuttur. Bazı ek bulguların varlığında bu alternatif Parkinsonizm nedenlerinden biri için klinik şüphe doğar. Bu hastalıkların kesin tanısı nöropatolojik olarak konur. Tanıda yardımcı olmak için görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar biyobelirteçleri araştırılmaktadır, ancak tanı klinik olarak konmaktadır.

2.1.7.1.Lewy Cisimcikli Demans

Lewy cisimcikli demans parkinsonizmin motor bulgularının yanısıra, belirgin bir bilişsel bozukluk ile karakterize bir Parkinson-plus sendromudur. Lewy cisimcikli demans; AH'dan sonra, ikinci en sık görülen demans nedenidir.⁵⁸ Lewy cisimcikli demans da Multisistem atrofi ve PH gibi, patolojik olarak Lewy cisimcikleri ile karakterize bir sinükleinopatidir. Lewy cisimcikli demansta PH'nin aksine, Lewy cisimcikleri korteks ve subkortikal beyaz maddede ve aynı zamanda beyin sapı çekirdeklerinde eş zamanlı olarak

bulunur. Bu yaygın nöroanatomik dağılım, erken bilişsel semptomlara neden olmaktadır. Motor semptomların ilk bir yılı içerisinde bilişsel değişikliklerin ortaya çıkması ile PH demansından ayrılır.⁵⁹ Klinik olarak, Lewy cisimcikli demansta; yürütücü ve görsel işlevlerdeki kayıplarla birlikte bilişsel bozukluk, halisünasyonlar ve uyanıktaki dalgalanmalar ve halüsünasyonlar ortaya çıkmaktadır.⁶⁰ Halisünasyonlar tipik olarak görseldir. Nöroleptik duyarlılık Lewy cisimcikli demansta %50'ye varan oranda görülen önemli bir özelliktir ve tanı kriterleri arasında yer alır.⁵⁹ Diğer sinükleinopatilerde de olduğu gibi, REM uykusu davranış bozukluğu da yaygındır ve tanıda destekleyicidir. Lewy cisimcikli demansta parkinsonizm, PH'deki asimetrik başlangıcının aksine, daha yaygın olarak simetrik rijidite ve bradikinezi ile karakterize edilir. Tremor daha nadirdir ve PH'de görülen klasik asimetrik istirahat tremorundan çok, tipik olarak asimetrik postural tremor görülür.⁵⁹

2.1.7.2.Multisistem Atrofi

Multisistem atrofi, disotonomi ve zayıf levodopa yanıtı parkinsonizm ve / veya serebellar ataksi ile karakterize edilir. Otonomik tutulum sendromunun erken bir özelliğidir ve tanıda gereklidir. Otonomik bulgular üriner inkontinans, erkeklerde erektil disfonksiyon ve ortostatik hipotansiyonla karakterize edilir.⁶¹ MSA, daha önce baskın klinik özelliğine göre, 3 klinik alt tipe ayrılrsa da günümüzde görüş MSA'yı MSA-P (MSA-Parkinsonizm) ve MSA-C (MSA-Serebellar) olarak ikiye ayırıp orijinal ismi Shy-Drager olan tabloyu ayrı bir antite olarak görmeme yönündedir. Otonomik bulgular tüm MSA hastalarında az ya da çok bulunduğu ve bu nedenle ayırt edici bir özellik olmadığı düşünülmektedir. Fakat yalnızca belirgin otonom disfonksiyonun olduğu "saf otonomik yetmezlik" olarak bilinen ve esas olarak otonomik yapılarda yoğun sinükleopatinin olduğu bir hastalık bulunmaktadır. MSA-P alt tipinde ön planda parkinsonizmin mevcuttur, otonomik bulgular eşlik edebilir, serebellar bulgular ise geri plandadır veya yoktur. MSA-C alt tipinde ise ön planda serebellar ve otonomik bulgular mevcuttur, parkinsonizm bulguları geri plandadır.

MSA-P (eski adıyla striatonigral dejenerasyon) orta-ileri yaşta parkinsonizm bulguları ile başlar ve başlangıçta Parkinson hastalığından ayırt etmek zordur. Dopaminerjik tedaviye yanıt yoktur veya kısmidir. %30'a varan hastada levodopa yanıtı görülebilse de, bu yanıt genellikle kısa ömürlüdür.⁶² PH ile karşılaştırıldığında, MSA tipik olarak daha genç başlangıç yaşı (beşinci dekat) ve daha hızlı progresyonla karakterizedir.

Parkinsonizme daha sonra ortostatik hipotansiyon, idrar inkontinansı, erektil impotans, terleme bozuklukları gibi otonomik bulgular eklenir.

MSA-C (eski adıyla olivopontoserebeller atrofi) sinsi başlayıp yavaş ilerleyen ataksi, dismetri, göz hareket bozuklukları gibi serebellar bulgularla başlar. Otonomik bulgular da daha sonra tabloya eklenir, Parkinsonizm bulguları eşlik edebilir ancak geri plandadır.

MSA'nın destekleyici özellikleri arasında, MSA-P'de % 45 ve MSA-C'de % 57 oranında görülen, hiperrefleksi ve Babinski belirtisi gibi birinci motor nöron bulguları bulunur⁶².

Kranial MR bulguları tanı için destekleyicidir. Pons ve orta serebellar pedikül dejenerasyonu sonucunda ponsta haç benzeri görüntü oluşur: Bu bulgu en çok MSA'da görülür ancak patognomonik değildir. MSA-C'de serebellum ve beyinsapı atrofisi görülebilmektedir. Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografisinde (FDG-PET) pons'ta hipometabolizma görülmesi MSA tanısını destekler.⁶³

2.1.7.3. Kortikobazal Dejenerasyon

Kortikobazal dejenerasyon (CBD), Parkinson plus sendromları içerisinde klinik olarak en heterojen ve bu nedenle en zor tanı alan sendromdur. Çok çeşitli klinik fenotipleri olsa da, klasik CBD en sık görülen form klasik CBD'dir.⁶⁴ Kortikobazal dejenerasyon, bradikinezi, rijidite, ekstremitte distonisi ve miyoklonusu içerebilen ilerleyici, asimmetrik hareket bozukluğu ile karakterizedir. En belirgin belirtilerinden biri olarak kabul edilen distoni tipik olarak üst ekstremiteyi etkiler ve sıklıkla miyoklonus ile birlikte ortaya çıkar.⁶⁵ CBD'deki miyoklonus genellikle etkilenen uzvun hareket veya duyu uyarımı ile ortaya çıkar. Apraksi, kortikal duyu bozuklukları ve yabancı EL fenomeni gibi yüksek kortikal özellikler kortikobazal sendromu karakterize eder. Apraksi, hastalığın başlangıcında vakaların yaklaşık %45'inde, en sık ideomotor apraksi şeklinde ortaya çıkar.⁶⁴

Manyetik rezonans görüntüleme frontoparietal korteksi içeren asimmetrik atrofi varlığını gösterebilir. Son çalışmalar, spesifik atrofi paterninin altta yatan nöropatoloji ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.⁶⁶

2.1.8. Sekonder Parkinsonizm Nedenleri

Diğer Parkinson sendromlarına da klinik pratikte sık rastlanır ve Parkinson hastalığından ayırt etmek bazen güç olabilir. En yaygın olanı ilaca bağlı parkinsonizmdir.

Çeşitli antidopaminerjik ilaçlar; en yaygın olarak da antipsikotik ve antiemetikler parkinsonizme neden olabilir.⁶⁷ İlaça bağlı parkinsonizm belirtileri, asimetrik tutulum ve istirahat tremoru da dahil olmak üzere Parkinson hastalığı belirtilerini taklit edebilir. Tablo 3'te Parkinson hastalığının ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken sekonder parkinsonizm nedenleri gösterilmektedir.

Tablo 3: Sekonder Parkinsonizm Nedenleri

1.	Enfeksiyöz	Ensefalit ve diğer viral enfeksiyonlar (örn; AIDS, PML)
		Prion hastalıkları
		Nörosifiliz
		Toksoplazmoz
2.	Toksik Nedenler	Karbonmonoksit
		Siyanid
		Karbon disülfid
		MPTP
3.	İlaça Bağlı	Manganez
		Dopamin-reseptör blokerleri
		Klasik nöroleptikler (örn., fenotiyazin, butirofenonlar)
		Atipik antipsikotikler (örn; risperidon, olanzapin)
4.	Beyin tümörleri	Dopamin-deplase edici ilaçlar (örn; tetrabenazin)
		Diğer İlaçlar (örn; valproik asit, kalsiyum kanal blokerleri)
		Supratentoryal ve beyin sapı tümörleri
		Arteriovenöz malformasyonlar
5.	Kafa Travması	Kronik subdural hematom
		Orta-beyin travmaları
		Vasküler lezyonlar
6.	Metabolik Nedenler	Hipoksi
		Hipoparatiroidi
		Ailesel bazal ganglion kalsifikasyonu
		Ekstrapontin miyelinolizis
		Kronik karaciğer yetmezliği
Wilson hastalığı		
7.	Diğer Nedenler	Huntington hastalığı
		Spinocerebellar ataksi
		Frontotemporal Demans ve Parkinsonizm
		Nöroakantositoz
		Dentatorubropallidulusian atrofi
		Normal basınçlı hidrosefali
		Hemiatrofi–hemiparkinsonizm sendromu
Psikojenik		

2.1.9.Tedavi

PH ilerleyici bir hastalıktır ancak tedavi ile yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasite önemli ölçüde artar. İntraserebral dopamin konsantrasyonlarını artıran veya dopamin reseptörlerini uyaran ilaçlar, motor semptomlar için tedavinin temelidir. Bu ilaçlar levodopa, dopamin agonistleri, monoamin oksidaz B tipi inhibitörleri ve daha az yaygın olan amantadindir.^{68,69} Tedavide en sık kullanılan ilaçlar Levodopa içeren preparatlardır. Dopamin ön maddesi olan Levodopa, dopamin kan beyin bariyerini geçmediğinden onun yerine verilir. Levodopa; çevre dokularda Levodopanin dopamine çevrilerek periferik yan etkilerin ortaya çıkmasını önlemek ve beyine geçen levodopa miktarını arttırmak için dopa dekarboksilazın periferik tip inhibitörleri (benserazid veya karbidopa) ile birlikte kullanılır. Levodopa, periferik dopa dekarboksilaz inhibitörleri olan benzerazid veya karbidopa ile birlikte, en etkin tedavidir ve hastanın yaşı ne olursa olsun her zaman ilk tedavi seçeneği olmalıdır. Ancak yüksek dozlarda ve uzun süre kullanımları, zamanla motor dalgalanmalara, hastanın doza bağlı veya ondan bağımsız olarak açılıp kapanmasına ve istemsiz hareketlere (diskineziler) gibi yan etkilere yol açabilir. Bu nedenle PH güncel tedavisinde özellikle de hasta erken yaşta ise Levodopa preparatlarıyla tedaviyi başlamayı geciktirme eğilimi vardır. Bireysel olarak terapötik yanıtı tahmin etmek mümkün olmasa da, motor semptomlar başlangıçta %20–70 oranında iyileşir. Tedaviye başlandıktan bir veya iki hafta sonra, yorgunluk azalır ancak bradikinezi, rijidite ve yürüyüş takip eden 3 ay boyunca giderek düzelir.⁷⁰ Konuşma, yutma ve postural instabilite genellikle başlangıçta iyileşir, ancak aksiyal semptomlar tedaviye daha az yanıt verir.^{71,72} Erken dönem yan etkileri mide bulantısı, kusma, anoreksidir, ancak L-dopa dozu yavaş yavaş arttırıldığında genellikle iyi tolere edilir. Hipomani, depresyon ve deliryum gibi erken nöropsikiyatrik problemler ortaya çıkabilir ve tremor predominant az sayıda hasta küçük dozları bile tolere edememektedir. Dopaminerjik geçişi arttırmaya yönelik olarak kullanılan ikinci grup ilaçlar kabergolin, bromokriptin, ropinirol, piribedil, pramipeksol gibi dopamin agonistleridir. Bu ilaçlar dopamin reseptörlerine bağlanarak dopaminin etkisini taklit ederler. Yan etkiler nedeniyle PH tedavisinde non-ergot dopamin agonistleri kullanılmaktadır. Dopamin agonistleri ve levodopa, bulantı, gündüz uykululuk hali ve ödem gibi yan etkilerle ilişkilidir, ancak bu yan etkiler dopamin agonistlerinde daha sık olma eğilimindedir. Dopamin agonistlerinde patolojik dürtü kontrol bozuklukları çok daha sık görülür. Dopamin agonistleri de daha sık halüsinasyonlarla ilişkilidir ve bu nedenle genellikle yaşlı

hastalarda, özellikle bilişsel bozukluğu olanlarda tercih edilmez. Non-ergot dopamin agonistleri (pramipeksol, ropinirol, rotigotin ve piribedil), monoterapi olarak kullanıldığında L-Dopa'nın aksine diskineziyi provoke etmeyen, etkili ilaçlardır. 55 yaşın altındaki hastalarda non-ergot dopamin agonistleri popüler bir ilk basamak tedavisidir. Ancak L-dopa preparatları genellikle tanıdan sonraki 3 yıl içerisinde gereklidir. Dopamin agonistlerinin yavaş titrasyonla verilmesi gerektiğinden ve etkileri genellikle Levodopa kadar güçlü olmadığından, özellikle hızlı yanıt istenen ağır hastalarda tedaviye doğrudan Levodopa preparatlarıyla da başlamak gerekebilir. Bir başka Dopamin agonisti olan Apomorfin ise yalnızca subkutan uygulanabilmesi ve etki süresinin kısa olması nedeniyle motor dalgalanmaları olan ileri evre PH'de kullanılmaktadır. Tedavide kullanılan diğer ilaçlar antikolinergik ajanlar (biperiden, bornaprin, triheksifenidil) ve monoaminooksidaz-B'yi (MAO-B) inhibe eden ajanlardır (selejilin ve rasajilin). Yaşlı hastalarda kognitif fonksiyonlar üzerine olan yan etkileri nedeniyle antikolinergikler tercih edilmezler. Selektif monoaminooksidaz B inhibitörleri iyi tolere edilir ve günde tek doz tatbik edilebilir, ancak L-Dopa ve diğer Dopamin agonistlerinden daha az etkilidirler. Hastalığın erken evresinde başladığında hastalık ilerlemesini geciktiriyor gibi görünmekte ve hastalık modifiye edici ajanlar olarak önerilmektedir.^{73,74} Son zamanlarda yapılan çalışmalar, günlük 1 mg rasajilin ile erken tedavinin, gecikmiş tedaviye oranla 72 haftada bazı pozitif sonuçlar verdiğini göstermiştir.⁷⁵ Entakapon ve Tolkapon ise çevre dokularda ve beyinde levodopayı metabolize eden katekol-O-metil transferazı (COMT) inhibe eden ve böylelikle beyne geçen levodopa miktarını arttıran ajanlardır. Glutamat antagonisti özelliklere sahip Amantadin ise bazı hastalarda etkili bir anti-diskinetik ajandır.⁷⁶ PH'de psikoz tedavisinde klozapin kullanılır, ancak düzenli hemogram takibi gereklidir, çünkü klozapin hayati tehlike arz eden agranülositoza neden olabilir. Hematolojik durumun periyodik olarak izlenmesiyle, agranülositoz oluşumu çok nadir olarak gelişir ve %0.38 kadar düşük bir risk söz konusudur.⁷⁷ Ketiapin PH'de görülen psikozda daha az etkilidir, ancak hemogram takibi gerekli değildir. Diğer nöroleptiklerden kaçınılmalıdır, çünkü bunlar parkinsonizmi sıklıkla kötüleştirir. Rivastigmin gibi kolinesteraz inhibitörleri, demansı olan PH'de görsel halüsinasyonları ve sanrıları azaltabilir.⁷⁸ Aynı zamanda Rivastigmin, PH'ye bağlı demans tedavisinde etkilidir.⁷⁹ PH'ye bağlı depresyon tedavisinde trisiklik antidepressanlar, özellikle desipramin ve nortriptilin etkilidir. Pratikte, sitalopram, essitalopram, fluoksetin, paroksetin ve sertralin gibi seçici serotonin geri alım inhibitörleri, PH'de depresyonu

tedavi etmek için en yaygın kullanılan ilaçlardır, ancak spesifik bir serotonin geri alım inhibitörünün kullanımını destekleyen herhangi bir kanıt yoktur. İleri evredeki hastalarda oral tedavilerle “on-off” dalgalanmalara ve diskinezilere engel olunamıyorsa intrainestinal levodopa karbidopa jel tedavisi düşünülebilir. İntrajejunal levodopa karbidopa jel tedavisi ile incebağırsak yoluyla devamlı dopaminerjik stimülasyon sağlanarak motor dalgalanmaların en aza indirgenmesi sağlanır. Çift kör bir randomize çalışmada, ilerlemiş PH’de bu yaklaşımın off periyotlarını kısalttığı ve ilerlemiş PH’de diskinezi olmaksızın on periyodunu uzattığı gösterilmiştir.⁸⁰ PH’nin cerrahi tedavisinde hangi semptomun baskın olduğuna göre değişen bölgelerin cerrahi tekniklerle yüksek frekanslı ses dalgalarıyla yakılması veya derin beyin stimülasyonu gibi yöntemler kullanılır. Klinik araştırmanın bulguları, subtalamik çekirdeğe veya globus pallidus internusa yönelik derin beyin stimülasyonunun orta-şiddetli PH’de etkili olduğu gösterilmiştir.⁸¹ Non-motor fluktuasyonlar, uyku ile ilişkili bozukluklar, davranışsal özellikler gibi birçok non-motor semptom derin beyin stimülasyonu ile düzelebilir.⁸² Ortalama cerrahi tedavi zamanı, PH’nin tanısından yaklaşık 10-13 yıl sonradır. Çok merkezli, randomize bir çalışma olan EARLYSTIM çalışması, hastalık seyrinin başında subtalamik çekirdeğin derin beyin stimülasyonunun, hastanın yaşam kalitesini en iyi tıbbi tedaviden daha fazla iyileştirdiğini göstermiştir.⁸³

2.1.10.Parkinson Hastalığında Görülen Gastrointestinal Sorunlar

Multisistem atrofi, progresif supranükleer palsi veya kortikobazal dejenerasyon gibi birçok parkinsonizm nedeni arasında, gastrointestinal semptomlar en iyi klasik PH’de tanımlanmıştır.⁸⁴ Edwards ve arkadaşlarının çeşitli gastrointestinal sorunların sıklığını değerlendirmek için 98 hasta ile yaptığı bir çalışmada, hipersalivasyon %70, disfaji %52, bulantı %24, kabızlık %29 ve dışkılama fonksiyon bozukluğu sırasıyla %66 oranında saptanmıştır.⁸⁵ Gastrointestinal semptomlar ile hastaların yaşı, cinsiyeti, antiparkinson tedavisi veya lifli gıda alımı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Çalışılan parametrelerden sadece PH süresi ve aktivitesinin gastrointestinal disfonksiyon ile korele olduğu görülmüştür.⁸⁵

PH’de görülen gastrointestinal sorunlar aşağıda özetlenmiştir:

2.1.10.1.Ağız içi sorunlar

2.1.10.1.1.Diş sağlığı problemleri

PH olan bireylerin ağız ve diş bakımı giderek azalır ve sağlıklı bireylere oranla daha az sıklıkta diş bakımı hizmeti alırlar.⁸⁶ Hastaların el becerilerinin azalması ile dişlerini etkili bir şekilde fırçalama kabiliyetlerini kaybetmeleri ve çeneyi açmakta zorluk çekmeleri⁸⁷ artmış periodontal hastalığa, diş çürüklerine ve diş kaybına neden olmaktadır.⁸⁸ Sialore bazı hastalarda tükürük pH'ını ve bileşimini değiştirebilirken ağız kuruluğu da bazı hastalarda ağzın kendi kendini temizleme mekanizmasını bozabilir.⁸⁸

2.1.10.1.2.Hipersalivasyon

Hipersalivasyon, aşırı tükürük üretiminden veya tükürüğün yetersiz yutulmasından dolayı ağız boşluğu içinde aşırı tükürük birikmesi olarak tanımlanır. Hipersalivasyonun sosyal problemler, zayıf ağız hijyeni, ağız kokusu, ağız içi bakteri birikimi, yeme ve konuşma güçlükleri, aspirasyon pnömonisi riskinin artması gibi birçok olumsuz etkisi vardır.⁸⁹ Bazı çalışmalarda, PH olan birçok hastada, dopamin eksikliğine bağlı olarak tükürük üretiminin azaldığını göstermektedir.⁸⁹ PH olanlarda hipersalivasyonun tükürük üretiminde artıştan çok, yutma problemleri ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur.

2.1.10.1.3.Tat Alma Duyusunda Bozulma

Hiposmi, PH'de iyi bilinen bir klinik özelliktir, ancak tat duyusunda bozulma daha az dikkati çekmiştir. Bazı çalışmalar PH olan bireylerde prevalansı %9 ila %27 arasında değişen bir tat alma duyusu bozukluğunu işaret etmektedir.⁹⁰

2.1.10.2.Yutma Bozuklukları

Orofaringeal ve özofageal disfajinin, PH olanlarda prevalansı %9 ila %77 arasında değişmektedir. Bir metaanalizde, disfaji prevalansının subjektif orofaringeal disfaji için %35 saptansa da birçok hasta semptomların farkında olmadığından, objektif testlerde bu oran %82 olarak saptanmıştır.⁹¹ Yutma disfonksiyonu PH olgularının yaklaşık % 50'sinde semptomatiktir.⁹² PH olgularının %85'inden fazlasında videofloroskopide yaygın orofarengal disfonksiyon saptanmıştır, ayrıca hastaların %61'inde de manometride özofagus gövdesinde veya alt özofagus sfinkterinde disfonksiyon bulguları saptanmıştır.⁹³ Faringeal disfonksiyon ve orofarengal geçiş anormallikleri aspirasyon riskini artırarak üst

solunum yolu enfeksiyonu ve pnömoni gelişimine neden olur.⁹⁴ İdiopatik Parkinson hastalarının %15-56'sında aspirasyon gözlemlenmiştir.⁸⁴ Orofarengeal disfaji genellikle bazal ganglion disfonksiyonuna sekonder bradikinezi ve rijiditeye bağlıdır. Bununla birlikte, fonksiyonel nörogörüntüleme bu hastaların, supleментар motor alanında ve anterior singulat korteksinde hipometabolizma gösterilmiştir.⁹⁵ Faringeal motor ve duyuşal sinirlerin de içinde bulunduğu periferik mekanizmalar da orofarengeal disfajide rol oynayabilir.⁹⁶

2.1.10.3.Malnutrisyon

PH'de malnutrisyon prevalansı %0 ila %24 arasında değişmektedir.⁹⁷ Yutma güçlüğu, off periyodunun artması, ilaca bağlı bulantı ve anoreksi, gıda alımını etkileyebilir. Parkinson hastalarında depresyon, kadın cinsiyet, yaşı, iştahsızlık, apati, koku ya da tat alma duyusu kaybı da yetersiz beslenmeye katkıda bulunabilir. Diskinezi, enerji harcamalarını artırarak kilo kaybına katkıda bulunur.⁹⁸ Levodopa uygulaması, doza bağımlı bir şekilde malnutrisyon ile ilişkilendirilmiştir.⁹⁹ Ayrıca Levodopa'nın yağ metabolizması, iskelet kası glukoz alımı ve hormonlar üzerine doğrudan bir etkisi olması da öne sürülmüştür.¹⁰⁰

2.1.10.4.Mide sorunları

2.1.10.4.1.Motilite Bozuklukları

PH'de bozulmuş gastrik boşalma prevalansı %70 ila %100 arasında değişmekle birlikte, etkilenen bireylerin hepsi semptomatik değildir.¹⁰¹ Gastroparezi hem erken hem de ileri evre PH'de ortaya çıkabilir. Levodopa ince bağırsakta emildiği için, gastroparezi Levodopa yanıtının gecikmesine veya tamamen kaybına yol açabilir. Vagusun dorsal motor çekirdeği hastalığın erken dönemlerinde gastroparezide rol oynar ve hayvanlarda gecikmiş mide boşalması vagotomi ile önlenir.¹⁰² Nöropeptid ghrelin, mide motilitesinin modülasyonunda rol oynar. Ghrelin, mide boşken salgılanır, böylece yiyecek alımına hazırlanırken gastrointestinal hareketliliği artırır. Bu nedenle ghrelinin veya reseptörünün potansiyel tedavi hedefleri olabileceği düşünölmüştür.¹⁰³

2.1.10.4.2.Bozulmuş Gastrik Boşalma

Bozulmuş gastrik boşalma, PH' nin önemli bir belirtisidir ve postprandiyal şişkinlik, erken doygunluk ve bulantı gibi semptomlarla karakterizedir. Hem erken hem de ileri evre PH olgularında elektrogastrografi bulguları gastrik motilite anormalliklerini doğrular.¹⁰⁴ PH'deki mide kontraksiyon amplitüdlerinde azalma, aynı zamanda manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanılarak da tespit edilebilir.¹⁰⁵ Ancak üst gastrointestinal disfonksiyon semptomları her zaman objektif ölçümlerle saptanamayabilir.¹⁰⁶ Gecikmiş gastrik boşalma, L-dopa absorpsiyonunun bozulmasına ve dolayısıyla motor dalgalanmaların kötüleşmesine de neden olabilir.¹⁰⁷

2.1.10.4.3.Helicobacter pylori Enfeksiyonu

Spiral Gram negatif bir bakteri olan H. pylori, peptik ülser ve mide kanseri için oldukça yaygın görülen bir risk faktörüdür. H. pylori'ye karşı kronik sistemik inflamatuvar yanıt, Danimarkalı popülasyonda yapılan bir araştırmada, H. pylori gastriti teşhisinin, PH riskini yaklaşık %45 oranında artırdığı saptanmıştır.¹⁰⁸ H. pylori tarafından tetiklenen periferik immün yanıtın, kan-beyin bariyerini bozabileceği, böylelikle mikroglia aracılı inflamasyonu ve otoimmün nörotoksik süreçleri tetikleyebileceği düşünülmektedir.¹⁰⁹ H. pylori enfeksiyonu ve PH'nin gelişimi için birçok ortak risk faktörü olduğundan ve PH'de H pylori prevalansı genel popülasyondakiyle benzer olduğundan Parkinson patolojisinde H.pylori enfeksiyonunun önemi bilinmemektedir.¹¹⁰

H.pylorinin PH'de motor fluktuasyonlara katkıda bulunduğuna ve Levodopa emilimini etkilediğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur.¹¹¹ Yapılan bir çalışmada H. pylori enfeksiyonunun, Levodopa etki başlangıcında gecikme ve on periyodu süresinde kısalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır.¹¹² Levodopa farmakokinetiğini araştıran bazı çalışmalarda, H. pylori enfeksiyonu olan veya olmayan hastalar arasında belirgin farklılık gözlenmedi.^{111,113} Bununla birlikte, H. pylorinin motor fluktuasyonlarla ilişkili patofizyolojik değişikliklerdeki rolünü destekleyen en güçlü kanıt, H. pylori eradikasyon çalışmalarından gelmektedir.

2.1.10.5.İnce Bağırsakta Bakteriyel Çoğalma (SIBO)

Sağlıklı insanlarda, intrinsik mekanizmalar ince bağırsak mikrobiyotasının sayısını ve bileşimini kontrol eder: Mide asidi mideye giren birçok bakteri yok eder, pankreatik ve

biliyer sıvılar bakteri üremesini sınırlandırır, migrasyon motor kompleksi lümen büyüme potansiyelini azaltır, intestinal mukus bakterileri hapseder ve ileoçekal valf, bakterilerin kolondan ileum'a retrograd geçişini önler.¹¹⁴ Prospektif bir çalışmada PH olanlarda SIBO prevalansında artışın Hoehn ve Yahr evresi ve UPDRS motor skoru ile ilişkili olduğu saptanmıştır.¹¹⁵ İncebağırsakta bakteriyel çoğalma (SIBO) olan PH olgularının, bakteriyel çoğalma olmayan hastalardan daha şiddetli motor fluktuasyonları olduğu bildirilmiştir.¹¹⁶

SIBO ile PH'nin ciddiyeti arasında direkt nedensel bağlantı tespit edilmesi güçtür. SIBO tarafından indüklenen periferik inflamatuvar süreç intestinal geçirgenliğin artmasına, böylece bakterilerin ve endotoksinlerin intestinal epitel boyunca translokasyonuna teşvik katkıda bulunur, mikrogial aktivasyonu tetikler ve nörodejeneratif süreci şiddetlendirir.¹¹⁷ Bu nedenle, SIBO, PH olgularında proinflamatuvar bir ortam yaratabilir¹¹⁸ ve hastaların gastrointestinal biyopsilerinde enterik glial reaksiyonu gösteren çalışmalar ile belirlenebilir.¹¹⁹ Bununla birlikte, levodopa emilimi üzerine SIBO'nun net bir negatif etkisi vardır. SIBO, mukozal hasar, şekerlerin bakteriyel fermantasyonu ve safra asitlerinin dekonjujasyonu sonucu kimus bileşimini değiştirebilir.¹¹⁶ SIBO, enterokromafin benzeri hücreler üzerinde inflamatuvar etki göstererek mide boşalmasının azalmasına katkıda bulunabilir.¹²⁰

Bağırsak mikrobiyotası bağışıklık sistemini ve besin maddelerinin, ilaçların ve toksik bileşenlerin emilimini etkiler. Bu nedenle PH'de dışkı mikrobiyomunu araştırmak ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak için birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada bağırsak mikrobiyomunda Prevotellanın yetersiz temsil edilmesi ve Lactobacilus, Verrucomicrobiaceae, Bradyrhizobiaceae ve Clostridiales incertae sedis türlerinin ise artması PH ile ilişkili bulunmuştur.¹²¹ Ayrıca bu çalışmada, Enterobacteriaceae türlerinde artış, daha ciddi aksiyal motor semptomlar ile ilişkilendirilmiştir. Prevotellaceae türlerinde azalma ve Lactobacilus türlerinde artış, bağırsak hormonu ghrelinin konsantrasyonunda azalma ile ilişkilendirilmiştir.¹²¹

2.1.10.6.Kabızlık

Kabızlık, PH'de en sık görülen gastrointestinal semptomdur ve hastaların %80-90'ında görülür. Motor semptomların ortaya çıkmasından çok daha önce ortaya çıkabilir. Popülasyona dayalı bir çalışmada, PH gelişme riskinin kabızlık şiddeti ile arttığı bildirilmiştir.¹²² Aynı zamanda kabızlık, PH'deki en erken otonomik disfonksiyon

bulgularından biridir ve ve motor bulgulardan 3 ila 15 yıl önce ortaya çıkar.¹²³ Bu nedenle, kabızlık PH'nin prodromal döneminde iyi bir erken klinik biyolojik belirteç olabilir.^{124,125} Hem tedavi edilen hem de tedavi edilmeyen hastalarda ve hatta semptomatik kabızlığı olmayan PH'de artmış kolon geçiş süresi kaydedilmiştir.¹²⁶ PH'de kabızlığın altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmese de şiddetli kronik kabızlığı olan hastalarda, myenterik ganglionda nöronal yoğunlukta azalma tespit edilmiştir.¹²⁷ Yapılan başka bir çalışmada, PH'ye sahip bireylere yapılan 5 kolonik biyopsiden dördünde fosforile alfa-sinüklein izlenmiştir.¹²⁸

Kabızlık, Parkinson tedavisinde kullanılan birçok ilacın, özellikle antikolinergiklerin ve dopamin agonistlerinin ortak yan etkisidir. Ancak ilaç etkisi olmayan birçok Parkinson hastasında da kolonik geçişte yavaşlama bildirilmiştir.¹²⁹ Hastalarda ayrıca, pelvik taban kaslarının dışkılama sırasında gevşemesinde yetersizlik veya paradoksal artış ile karakterize dissinerjik dışkılama da görülebilir. Ayrıca, idiyopatik kronik kabızlığı olan hastaların %25-30' unda dissinerjik dışkılama bildirilmiştir.¹³⁰

2.1.11.Parkinson Hastalığında Gastrointestinal Disfonksiyon Mekanizmaları

PH'de gastrointestinal disfonksiyonun rolünü anlamak üzere son on yılda önemli ölçüde çalışmalar yapılmıştır.¹²⁵ PH'de gastrointestinal disfonksiyonun patofizyolojisi hem merkezi hem de periferik nedenlerle açıklanabilir. PH'de nigrostriatal hasara sekonder dopaminerjik yetersizliğin gastrointestinal semptomların bazılarında sorumlu olduğu bilinirken, ilave tutulum bölgelerinin de önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir.¹³¹ PH'de bulunan medüller, spinal ve periferik otonom sinir sisteminin lezyonları, gastrointestinal bozuklukları indükleyebilir.^{132,133} Gastrointestinal sistem sadece motor ve otonomik fonksiyonlar yönünden bozulmakla kalmaz, aynı zamanda antiparkinson ilaçlarının emilimindeki bozukluklar nedeniyle motor dalgalanmalarının altında yatan patofizyolojik değişikliklere de zemin hazırlar. PH'nin patogeneğinde gastrointestinal sistemdeki patofizyolojik değişikliklerin kuvvetli bir rolü olduğu ve enterik sinir sisteminin, alfa sinüklein patolojisinin santral sinir sistemine yayılarak nörodejenerasyonu başlatmasında bir kanal görevi gördüğü birçok çalışmada öne sürülmüştür.^{134,135} PH'deki temel patoloji beyinde, Lewy cisimciklerinde patolojik alfa sinüklein birikimi olarak bilinse de enterik sistem dahil beyin dışında da anormal alfa sinüklein birikimi olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. Alfa-sinüklein birikimi, enterik sinir sistemi boyunca

myenterik ve submukozal pleksuslarda ve mukozal sinir liflerinde meydana gelir.¹³⁶ Fosforile alfa-sinüklein dağılımını haritalayan bir çalışma sonucunda submandibuler bez ve alt özofagusta en yüksek konsantrasyonlarda, mide ve ince bağırsakta daha düşük konsantrasyonda, kolon ve rektumda ise en düşük konsantrasyonlarda enterik fosforile alfa-sinüklein bildirilmiştir.¹³⁵ Bu dağılım paterninin nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte, birikimin visseromotor projeksiyon nöronlarından kaynaklanan innervasyon şeklini takip ettiği düşünülür. PH'ye sahip tüm hastalarda submandibüler bezden alınan örneklerde fosforile alfa-sinüklein bildirildiği ve postmortem bir çalışmada sağlıklı kontrollerin hiçbirinde bu birikim olmadığı için submandibuler bez kalın bağırsaktan daha iyi tanı potansiyeline sahip bir doku olarak düşünülebilir.¹³⁷

2.2.Mikrobiyota

2.2.1.Mikrobiyota Tanımı

Son zamanlarda hem komensal hem de patojen organizmaları içeren enterik mikrobiyotanın, beyin bağırsak aksı etkileşimindeki rolü kabul edilmiştir.¹³⁸ Bağırsak mikrobiyotası immünolojik, nöroendokrin ve nöronal mekanizmalar aracılığıyla beyin bağırsak aksını regüle eder.¹³⁹ Bağırsak mikrobiyotasının, lipopolisakkaritlere (LPS) bağlı patojenik bakterilerden ve proinflamatuvar sitokin sentezinden kaynaklanan lokal ve sistemik inflamasyonu tetiklediği bilinmektedir. Bağırsak disbiyozisi ve/veya ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO) nedeniyle bağışıklık sisteminin aşırı uyarılması ve artan bağırsak geçirgenliği sistemik/santral sinir sistemi inflamasyonunu tetikleyebilir.¹⁴⁰ Ayrıca insan antijenleriyle çapraz reaksiyona giren bakteri proteinleri adaptif bağışıklık sistemini bozabilir. Bağırsak bakterileri serotonin, dopamin, gamaaminobutirik asit ve kısa zincirli yağ asitleri gibi çok sayıda nörotransmitter ve nöromodülatör madde sentezleyebilir.¹⁴¹ Bu maddelerin üretimi aynı zamanda mikrobiyota üyeleri arasında hücre içi iletişime de katkıda bulunur. Ayrıca bakteriyel enzimler amonyak ve d-laktik asit gibi nörotoksik metabolitler üretebilir.¹⁴⁰ Bağırsak ve beyin arasındaki doğrudan sinirsel iletişim vagus siniri aracılığıyla enterik sinir sistemi efferent nöronlarının uyarılması ile gerçekleşir.¹⁴² Bağırsak mikrobiyotası veya probiyotiklerin beyin fonksiyonu üzerindeki etkilerinin birçoğunun vagal aktivasyona bağlı olduğu gösterilmiştir.¹⁴³ Ayrıca, bağırsakların bakteriyel kolonizasyonu, immün sistem, endokrin sistem ve sinir sisteminin postnatal gelişiminde ve olgunlaşmasında önemli bir rol oynar.¹⁴⁴ Beyin-bağırsak-

mikrobiyota aksı bozukluğunun, anksiyete, depresyon, irritabl barsak sendromu ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi strese bağlı rahatsızlıkların yanısıra otizm gibi nörogelişimsel bozukluklarda da rol oynadığı bildirilmiştir.^{145,146}

2.2.2.Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Aksı

Santral sinir sistemi ve gastrointestinal traktus arasındaki çift yönlü iletişim, beyin bağırsak aksı olarak adlandırılır. PH'de otonom sinir sistemi ve enterik sinir sistemi de dahil olmak üzere beyin bağırsak aksının farklı seviyelerinin etkilenebileceği ortaya çıkmıştır.^{147,148} Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, beyin bağırsak aksı etkileşimlerinin esas olarak bağırsak mikrobiyotasından etkilenebileceği saptanmıştır.^{149,150}

Gastrointestinal fonksiyonların kontrolü için gerekli olan sinir ağı intrinsik ve ekstrinsik sinir sistemlerini içerir ve dört aşamalı entegre bir yapıdan oluşur.¹⁵¹ İlk basamak, myenterik ve submukozal pleksuslar ile enterik glial nöronlardan oluşan enterik sinir sistemidir.¹⁵² Migrasyon motor kompleksi ve peristaltik refleks gibi lokal refleksler, intrinsik primer afferent nöronlar vasıtasıyla enterik sinir sisteminin kontrolü altındadır. Vazoaktif intestinal peptid (VIP) ve/veya nitrik oksit (NO) eksprese eden nöronlar, düz kas gevşemesine neden olur ve submukozal VIP nöronları da bağırsak sekresyonlarını uyarır.¹⁵³ Bağırsak hareketliliğini engelleyebilen enterik dopaminerjik nöronlar mevcuttur. Dopaminerjik nöronlar üst gastrointestinal kanal enterik nöronlarının % 14'ünü oluştururken, alt ince bağırsakta ve kalın bağırsakta bunların oranı % 1 ila % 6'ya düşer.¹⁵³ İkinci basamak, birçok periferik viseral refleks yanıtını modüle eden prevertebral ganglionlardır.¹⁵⁴

Üçüncü basamak, omurilikteki otonom sinir sistemi (sempatik T5-L2 VE parasempatik S2-S4), dorsal motor nükleus ve nükleus traktus solitariustan meydana gelir. Vagusun dorsal motor nükleusunun etkisi, kolinerjik myenterik nöronların vagal stimülasyona aracılık ettiği üst gastrointestinal kanalda en belirgindir ve VIP/NO nöronları inhibitör reflekslere aracılık ederler.¹⁵⁵

Dördüncü basamak daha yüksek kortikal merkezleri içerir. Bazal ganglionlar da dahil olmak üzere kortikal ve subkortikal merkezlerden gelen bilgiler, birçok gastrointestinal fonksiyonun kontrol edildiği beyin sapı çekirdeklerine aktarılır.

Bu basamakların her birinde meydana gelen bozukluklar gastrointestinal fonksiyonları düzenler.¹⁵¹

2.2.3.Beyin-Bağırsak Ekseninde Alfa-Sinükleopati

Fizyolojik koşullarda, alfa-sinüklein, santral sinir sisteminde bol miktarda eksprese edilir ve nörotransmisyonun düzenlenmesinde yardımcıdır. Fosforile alfa-sinüklein fibrilleri, PH ve AH gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda rol oynar.¹⁵⁶ PH'de alfa-sinüklein içeren inklüzyonlar sadece santral sinir sistemi ile sınırlı değildir, periferik dokularda ve vücut sıvılarında da bulunur.^{157,158} Lewy cisimcikleri hipotalamus, sempatik ve parasempatik sistem dahil olmak üzere otonom bölgelerde görülebilir. Lewy cisimcikleri aynı zamanda adrenal medullada ve bağırsak ile kalbi innerve eden nöral pleksuslarda bulunmuştur.¹⁵⁹

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, enterik sinir sistemindeki lezyonların, santral sinir sistemi tutulumundan önce, hastalığın çok erken aşamasında meydana geldiği gösterilmiştir.^{160,161} Bu, Braak'ın, alfa-sinüklein patolojisinin enterik sinir sisteminin submukozal pleksuslarında başlaması ve dorsal motor nükleusun vagal preganglionik aksonları aracılığıyla retrograd olarak santral sinir sistemine yayılması hipotezini desteklemektedir.¹⁴⁷ Dorsal motor nükleustan başlayan patoloji, substantia nigra, bazal ön beyin ve neokorteks dahil olmak üzere kaudorostral olarak yayılır.¹⁶² Patolojinin prion hastalıklarına benzer bir şekilde nörondan nörona yayılabileceği de öne sürülmüştür.¹⁶³ Hawkes ve arkadaşlarının 2007 yılında sunduğu çift vuruş hipotezine göre¹⁶⁴, alfa-sinüklein patolojisi iki farklı yolla ortabeyine geçer: 1. gastrik, enterik sinir sistemi yoluyla, 2. Olfaktör bulbustan temporal loba nazal yolla.

Farelerde Parkinson patolojisinin gastrointestinal sistemden beyne yayılımı ilk kez doğrudan deneysel yolla kanıtlanmıştır.¹⁶⁵ Ancak gastrointestinal disfonksiyonun santral sinir sistemi hasarından kaynaklanıyor olabileceğini gösteren raporlar da mevcuttur.¹⁶⁶ Zheng ve arkadaşları, substantia nigradaki 6 hidroksidopamin ile indüklenen, bozulmuş gastrik motilite ve gecikmiş gastrik boşalmaya neden olan lezyonların, vagotomi ile önlenebileceğini ortaya koymuştur.¹⁶⁶ Gastrointestinal sistem içerisinde de alfa-sinüklein patolojisinin rostrokaudal yönde yayıldığı saptanmıştır.¹⁶⁷ Submandibuler bez ve alt özofagusta en yüksek oranda Lewy cisimciği bulunur, bunu sırasıyla mide, ince bağırsak, kolon ve rektum izlemektedir. Bu rostrokaudal gradyan, dorsal motor nükleusun vagal innervasyonun dağılım paterni ile örtüşmektedir.¹⁶⁸ Bu nedenle Lewy patolojisini saptamada rektal biyopsilerin asendan kolon biyopsilerine göre daha düşük duyarlılığa sahip olduğu bilinmektedir.¹⁶⁹ Ancak unutulmamalıdır ki; enterik sinir sisteminde alfa-

sinüklein varlığı, özellikle yaşlı bireylerde olağan bir bulgu da olabileceği için her zaman patolojik olarak kabul edilmez.¹⁷⁰

2.2.4.Bağırsak Mikrobiyotası ve Parkinson Hastalığı

Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler bağırsak bariyeri fonksiyonunda ve bağırsak geçirgenliğinde değişikliklere neden olarak gastrointestinal epitel hücrelerini, bağışıklık sistemini ve aynı zamanda enterik sinir sistemini etkileyebilir.¹⁷¹ İntestinal inflamasyon ile ilişkili bağırsak mikrobiyota değişikliklerinin alfa-sinükleinin yanlış katlanmasına katkıda bulunabileceği de belirtilmiştir.¹⁷² Bakteriyel proteinlerin, inflamasyon, oksidatif stres ve hücrel toksisite mekanizmasıyla PH, AH gibi nörodejeneratif bozuklukları başlatabileceği ileri sürülmüştür.¹⁷³ Serebral amiloidin viral veya bakteriyel enfeksiyonu taklit edebileceği ve bunun TLR'ler yoluyla glial hücre aktivasyonuna yol açabileceği düşünülmektedir.¹⁷⁴ PH'deki nöroinflamasyonun TLR2 sinyalinin upregülasyonu ve mikroglia aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁷⁵ Bağırsak bariyeri bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol oynayan TLR2'nin de SSS'deki mikroglial hücreleri aktive ettiği bulunmuştur.¹⁷⁵ Bir hayvan modelinde, bağırsak mikrobiyotasının sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu azaltarak kan beyin bariyeri geçirgenliğini etkilediği bulunmuştur.¹⁷⁶ Yapılan çalışmalarda, kan beyin bariyeri aracılığıyla beyne çift yönlü alfa-sinüklein naklinin mümkün olduğu kanıtlanmış ve LPS'lerin neden olduğu inflamasyonun, kan beyin bariyerini bozarak beyin tarafından alfa-sinüklein alımını artırabileceği öne sürülmüştür.¹⁷⁷ Kronik gastrointestinal hastalıklarla ilişkili proinflamatuvar faktörlerin beyinde inflamasyona ve dopaminerjik nöronların ölümüne neden olduğu ve parkinsonizmden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.¹⁷⁸ Bazı genetik risk faktörleri de bağırsak inflamasyonu ile ilişkili olarak beyin bağırsak mikrobiyota eksenindeki etkileşimler üzerinden önemli bir rol oynayabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2019-Mayıs 2019 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji polikliniği ve Hareket hastalıkları polikliniğine başvuran ve dahil etme kriterlerini taşıyan, dışlama kriterlerinden birine sahip olmayan idiopatik Parkinson hastaları ve hastalarla benzer sayıda cinsiyet, yaş ve demografik olarak benzer özelliklere sahip dahil etme kriterlerini taşıyan, dışlama kriterlerinden birine sahip olmayan, nörodejeneratif bir hastalık tanısı olmayan gönüllü kontroller dahil edilmiştir.

3.1.Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Kontrol grubu için Dahil edilme kriterleri:

1. Yaş, eğitim seviyesi, cinsiyet ve el tercihi bakımından PH grubuyla uyum sağlaması
2. Kognitif bozukluk ya da nörolojik hastalık tanısı olmaması

Kontrol Grubu için Dahil Edilmeme (Dışlama) Kriterleri:

1. Birinci derece yakını PH tanısı konulmuş olmak;
2. Aktif sigara bağımlıları (>1/2 paket/gün);
3. Alkol ve/veya keyif veren madde bağımlılığı;
4. PH belirtileri olmak
5. Özgeçmişlerinde toksik maddeye maruziyet, kafa travması, inme atağı vb. nörolojik hastalık öyküsü olanlar;
6. Nörolojik muayenelerinde patoloji saptanan hastalar;
7. Demans tanısı almış olan ya da nöropsikometrik değerlendirme aşamasında bilişsel bozukluk, demans düşündürülen bulguları ortaya çıkanlar;
8. Hamile bayanlar;
9. Çalışma başlamadan bir ay öncesine kadar antimikrobiyal ve probiyotik hapları kullanmış olanlar; hastanede tedaviyi gerektiren gıda zehirlenmesi, bağırsak enfeksiyonu geçirmiş olanlar;
10. Ağır seyreden kronik hastalığı (diyabet, kanser, kronik hastalıklar, ciddi böbrek yetmezliği, vb.) olanlar;
11. Bağırsak hastalıkları (Crohn, IBH vb.; bağırsak mikrobiyotasını değiştirebilecek ameliyat geçirenler);
12. Oto-immün hastalığı olanlar;

* Düzenli kullandıkları (kullanacakları) ilaçlar nedeniyle mikrobiyotayı olumsuz etkileme olasılığı görülenler

İdiopatik Parkinson Hastaları için dahil edilme kriterleri:

1. Bay veya bayan 40-85 yaş arası;
2. İdiopatik Parkinson Hastalığı tanısı alanlar

İdiopatik Parkinson Hastaları için dahil edilmeme (dışlama) kriterleri:

1. Alkol ve/veya keyif veren madde bağımlılığı;
2. Psikiyatrik problemleri olanlar (Majör depresyon tanısı, psikoz, vs)
3. Aşırı sigara bağımlıları (>1/2 paket/gün);
4. Alkol ve/veya keyif veren madde bağımlılığı
5. Hamile bayanlar;
6. Çalışma başlamadan bir ay öncesine kadar antimikrobiyal ve probiyotik hapları kullanmış olanlar; hastanede tedaviyi gerektiren gıda zehirlenmesi, bağırsak enfeksiyonu geçirmiş olanlar;
7. Kronik hastalığı (diyabet, kanser, koroner hastalıklar, ciddi böbrek yetmezliği, vb.) olanlar;
8. Bağırsak hastalıkları (Crohn, IBH vb.; bağırsak mikrobiyotasını değiştirebilecek ameliyat geçirenler;
9. Oto-immün hastalığı olanlar;
10. Düzenli kullandıkları ilaçlar nedeniyle mikrobiyotayı olumsuz etkileme olasılığı görülenler

Rutin poliklinik kontrolleri sırasında İdiopatik Parkinson hastalarına ve gönüllü kontrollere ayrıntılı nörolojik muayeneyi takiben Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme ölçeği (UPDRS), Hoehn and Yahr evrelemesi, minimental test, Beck depresyon ve Beck anksiyete ölçeği, EQ5D günlük yaşam aktiviteleri testi, Epworth uykululuk testi, Parkinson Anksiyete skalası, Geriatrik Depresyon testi yapılmıştır. Açlık kan şekeri, hemogram, sedimentasyon, CRP, tiroid fonksiyon testleri (TSH, serbest T3, serbest T4), B12'den oluşan rutin kan testleri için örnek alınmıştır. Hastalardan ve sağlıklı kontrollerden mikrobiyota çalışması için steril gaita kabına gaita örneği alınmış olup

örnekler -80 derecede muhafaza edilmiş, biyolojik materyal transfer formundaki kriterlere uygun şekilde soğuk zincirle mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılmıştır.

3.2.Genomik DNA İzolasyonu

Fekal materyallerden genomik DNA (gDNA) izolasyonu, Qiagen-DNeasy Power soil kullanılarak protokole uygun şekilde yapılmıştır (Qiagen, Germany). DNA örnekleri çalışma süresince -20 C’de saklanmıştır.

3.3.DNA Konsantasyonunun Ölçümü

İzolasyon sonrası polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) için gDNA’nın konsantrasyonu Qubit dsDNA HS (high sensitivity) kiti ile ölçülmüştür. 1 uL Qubit dsDNA HS reaktifi, 199 uL tampon çözeltiyle karıştırılarak 1:200 oranında solüsyon hazırlanmıştır. Standartlar için 0,5 mL’lik qubit tüplerine 190 uL hazırlanan solüsyonlardan, 10 uL ise standartlardan (0 ng/uL ve 10 ng/uL) eklenmiştir ve DNA ölçümü için sınırlar oluşturulmuştur. Ardından 197 uL solüsyon ve 3 uL gDNA eklenerek örnekler oda sıcaklığında 3-4 dakika inkübasyon yapılmıştır. İnkübasyon sonrası karışımlar Qubit 2.0 cihazına yerleştirilerek DNA konsantrasyonu (ng/uL) kaydedilmiştir.

3.4.Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

İzolasyonu yapılan DNA örneklerinden 16S rRNA geni hiper-değişken bölgelerinden V3-V4 bölgeleri, 341f (CCTACGGGNGGCWGCAG) ve 805r (GACTACHVGGGTATCTAATCC) primerleri kullanılarak PCR ile çoğaltılmıştır. 12,5 µL 2x KAPA-HiFi HotStart ReadyMix, (10 µM) 0,5 µL 341f primer, (10 µM) 0,5 µL 805r primer, kalıp DNA (her bir örnek için 20 ng olacak şekilde hesaplandı), kalan miktar steril su ile 25 µL’ye tamamlanarak işlem gerçekleştirilmiştir. PCR sonrası örneklerin amplifikasyon ürünleri agaroz jel elektroforez yöntemiyle ayrıştırıldıktan sonra UV ışık altında incelendi. Amplifikasyon ürünlerinden PCR primerlerinin temizlenmesi işlemi AMPure XP kiti kullanılmıştır.

3.5.Kütüphane Miktarının Belirlenmesi ve Örnek Havuzunun Hazırlanması

AMPure XP ile primerleri temizlenen örneklerin tamamının DNA miktarı Qubit 2.0 flurometrik cihaz ile ölçülmüş, her bir örneğin (6 nM DNA içerecek şekilde) dilüsyonları

hazırlanmıştır. Her bir dilüsyondan 5 µL alınmış, boş bir tüpte birleştirilerek örnek havuzu hazırlanmıştır. Hazırlanan havuzun DNA konsantrasyonu yine Qubit 2.0 ile ölçülmüştür. Kütüphanenin Denatürasyonu ve MiSeq Cihazına Yüklenmesi illumina metagenomik kütüphane dizileme protokolü takip edilerek yapılmıştır.

3.6.Biyoinformatik ve İstatistiksel Analizler

3.6.1.Kümeleme ve Taksonomik Sınıflandırma

Dizinleme işlemi sonucunda elde edilen verilerin analizi için otomatik boruhattı (pipeline) olan ve Amerikan Sağlık Enstitülerine bağlı biyoinformatik birimi tarafından geliştirilen “Nephele” online boru hattında DADA2 programı seçilerek kullanılmıştır. Ham okumaların analiz işleminden önce cutadapt programı ile dizinlerdeki primer bölgeleri kesilmiştir. Ardından Nephele boru hattına aktarılan verilerden ortalama kalite skorunun altında kalanlar ve uzunlukları 450 bp üzerinde olan okumalar dışlanmıştır. Çift-sonlu okumaların birleşmesi ile ASV (Amplicon Sequence Variant) tablosu oluşturulmuştur. Boru hattından ASV tablosu elde edildikten sonra, mothur (v.1.39.5) programına entegre UCHIME (v.4.2) programı kimerik okumaların kaldırılması için çalıştırılmıştır. Cins seviyesinde sınıflandırılmayan okumalar bir üst sınıflandırma hiyerarşisine dahil edilmiştir. Alfa çeşitlilik analizi için Shannon, Chao1 ve Gözlemsel OTU (Observed OTU) kullanılmıştır. İstatistiksel analiz Kruskal Wallis testi kullanılarak yapılmıştır.

3.6.2.Topluluk Yapılarının ve Çeşitliliğinin Çok Değişkenli Analizi

Beta çeşitlilik, örnek gruplarının içeriklerinin birbirlerine olan uzaklıklarının karşılaştırılmasıdır. Beta çeşitlilik analizi için Bray-Curtis ve JACCARD indisleri örnekler arası mesafeyi hesaplamak için ve Dizilim (Ordinasyon) analizleri (PCoA, PCA, nMDS) kullanılarak yapılmıştır. Web tabanlı MicrobiomeAnalyst programı kullanılarak DESeq2 paketi ile gruplardaki bakteri taksonomileri tanımlanmıştır. LEfSe, Random Forest sınıflandırmaları elde edilmiştir.

3.6.3.Klinik Faktörlerle Mikrobiyota Çeşitliliğinin Test Edilmesi

Klinik faktörler ile alfa, beta ve taksonomik çeşitlilik arasındaki ilişkiler çok değişkenli lineer modeller (multivariate linear model), Permutasyona dayalı çok değişkenli varyans analizi (PERMANOVA) ve Spearman ve Pearson korelasyon analizleri yardımıyla;

Spearman korelasyon analizi sonucunda ısı haritası elde edilmiştir. Analizlerde web tabanlı programlar ve gerektiğinde R-studio programında phyloseq, heatmap2, RColorBrewer, ggplot2 paketleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık hesaplamalarında P değerleri için hesaplamalarında çoklu karşılaştırmalarda Benjamini–Hochberg False Discovery Rate (FDR) düzeltmeleri yapılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler ve Klinik Ölçekler

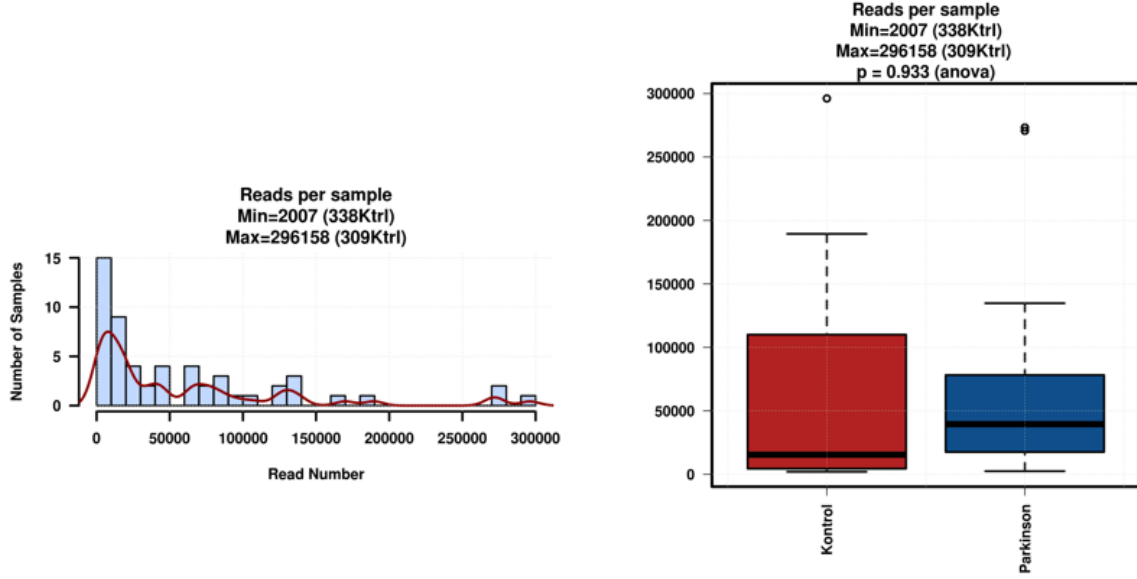
Çalışmamızda elde edilen demografik veriler incelendiğinde İdiopatik Parkinson hastaları ve sağlıklı kontroller arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. UPDRS, Hoehn Yahr skoru ve minimal test Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde bozulmuştu. Helicobacter pylori pozitifliği kontrol grubunda daha sık görülmekle birlikte anlamlı istatistiksel değere ulaşmadı. Anksiyete ile ilgili yapılan ölçeklerde (Parkinson anksiyete skalası yalnızca hastalara, Beck anksiyete ölçeği hastalara ve sağlıklı kontrollere uygulandı) iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi. Depresyon ile ilgili ölçeklerde Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre belirgin bozulma izlendi. Epworth uykululuk testinde iki grup arasında anlamlı değişkenlik gözlenmedi. EQ-5D günlük yaşam aktivitesi testinde Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre belirgin bozulma izlendi. Çalışmamızda PH ve kontrol grubuna uygulanan klinik ölçekler Tablo 4’te özetlenmiştir.

Tablo 4: Hastaların demografik verileri ve ölçek değerleri
(ortalama±SS/medyan (25.-75.pers/n(%)))

KARAKTERİSTİKLER	HASTA GRUBU (n=28)	SAĞLIKLI GRUP (n=28)	P DEĞERİ
HASTALIK SÜRESİ (Yıl)	5.375 (2.00-7.75)	-	-
YAŞ	65.68±11.19	65.54±8.18	0.957
CİNSİYET	9 K, 19 E	9K, 19 E	1.000
VKİ (kg/m ²)	25.71±3.61	26.23±2.61	0.542
UPDRS I	3.00 (1.25-7.00)	1.00(0.00-1.00)	<0.001
UPDRS II	16.00 (5.00-22.75)	0.00(0.00-0.75)	<0.001
UPDRS III	20.00 (15.00-31.50)	0.00(0.00-1.00)	<0.001
UPDRS IV	2.00 (0.00-6.00)	0.00(0.00-0.00)	<0.001
HY SKORU	2.25 (1.50-3.75)	0.00(0.00-0.00)	<0.001
MİNİMENTAL TEST	28.00 (23.00-29.00)	30.00(29.00-30.00)	<0.001
H.PYLORİ pozitifliği (%)	8 (28.57)	12 (42.85)	0.403
PARKİNSON ANKSİYETE SKALASI TOTAL SKOR	3.00 (0.25-9.50)	-	-
BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ	3.00 (0.00-6.75)	1.50(0.00-3.00)	0.113
GERİATRİK DEPRESYON SKALASI	7.00 (4.00-14.00)	2.00(1.00-5.00)	<0.001
BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ	7.50 (4.00-15.75)	3.00(1.00-4.00)	<0.001
EPWORTH UYKULULUK TESTİ	4.00 (3.00-6.00)	4.00(2.00-6.00)	0.626
EQ-5D İndeks	0.82 (0.76-0.90)	0.94(0.86-1.00)	<0.001
EQ-5D VAS	60.00 (50.00-73.75)	80.00(76.25-90.00)	<0.001

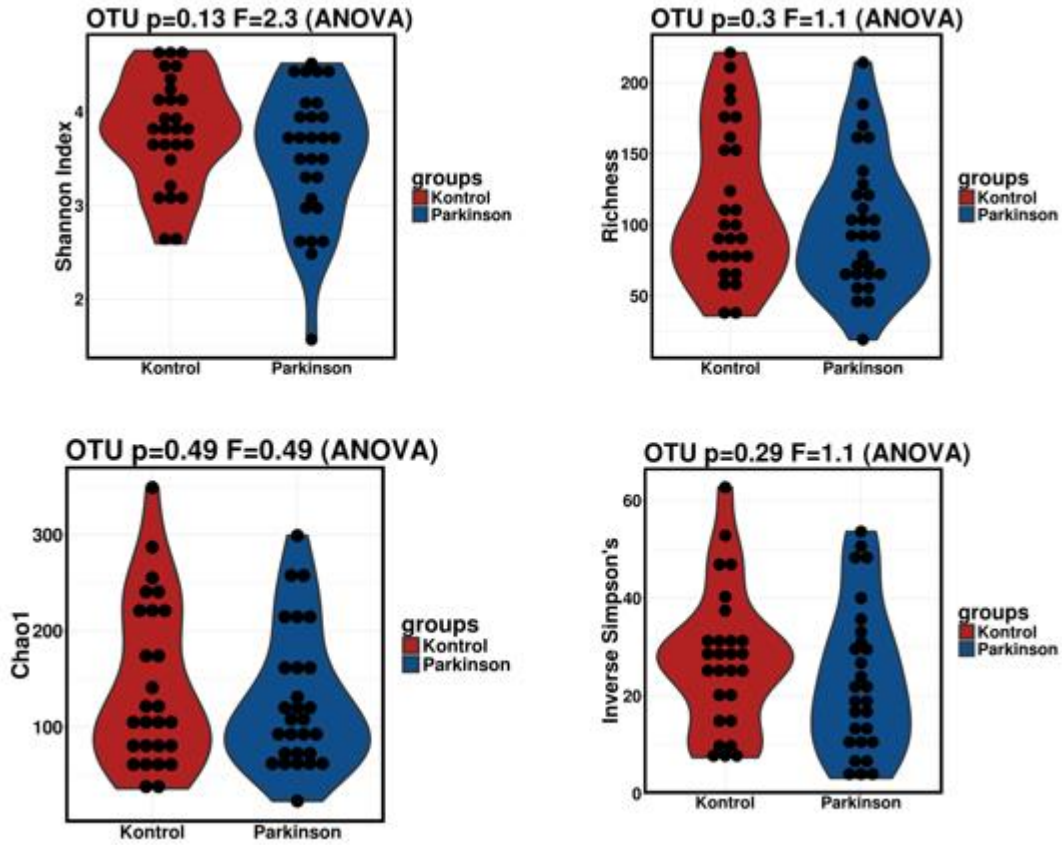
4.2. 16s RNA Analizinde Elde Edilen Bulgular

Şekil 1’de bakterilerdeki 16 s RNA geninin hedeflenen kısmında elde edilen dizi sayıları gösterilmektedir. Parkinson ve kontrol grubunda bir örnek için elde edilen maksimum ve minimum dizi sayıları arasında anlamlı istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p=0,933$).



Şekil 1: Örnek başına okunan dizi sayıları

Alfa çeşitlilik bir örneğin kendi içindeki çeşitlilik değeri olarak tanımlanabilir. Richness; bir örnekte kaç çeşit bakteri elde edildiği sorusuna yanıt verir. Shannon indeksi ise bakteri türü sayılarının yanısıra örnekler arası türlerin ne kadar homojen dağıldığını da test eder. Şekil 2’de Parkinson ve kontrol grubunda alfa çeşitlilik Richness, Shannon indeksi, Chao1 ve inverse Simpson’s indeksleri ile değerlendirilmiş, bir örnekte edilen tür sayıları ve homojeniteleri açısından Parkinson ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır.



Şekil 2: PH ve kontrol grubunda alfa çeşitliliğin *Shannon*, *Richness*, *Chao1* ve *Inverse Simpson's* indeksleriyle değerlendirilmesi

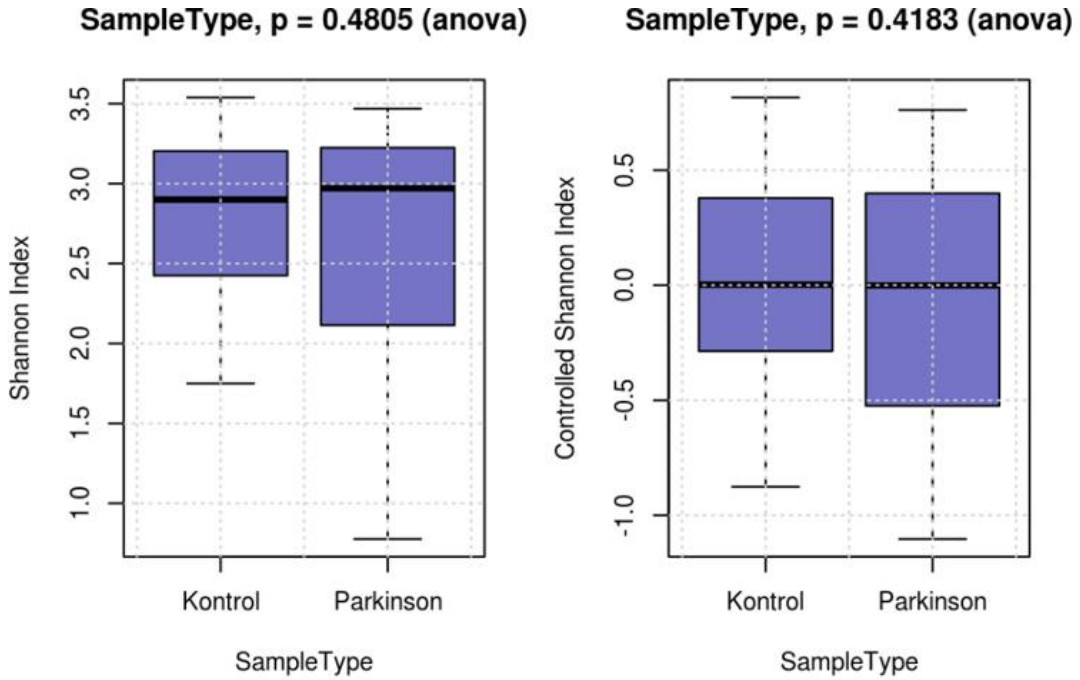
Alfa çeşitliliği değerlendirdiğimiz indekslerden olan Shannon indeksi ile çalışmamızda elde ettiğimiz klinik parametreler arası ilişki çok değişkenli lineer regresyon modeli (multivariable linear regresyon model) ile test edildi. İstatistiksel anlamlılık tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile hesaplandı (Şekil 3). Yapılan incelemelerde nonmotor bulgular (UPDRS I), tedavi komplikasyonları (UPDRS IV), anksiyete (Beck anksiyete ölçeği) ile alfa çeşitlilik arasında kontrol grubuna göre anlamlı fark elde edildi ($p < 0.05$).

Multivariable linear regression model:
shannon ~ SampleType + YAS + CINSIYET
+ VKI + UPDRS.I + UPDRS.II + UPDRS.III + UPDRS.IV + HY.SKORU + MMSE + H.PYLORI + BAO + GDS + BDO + EPWORTH + EQ5D

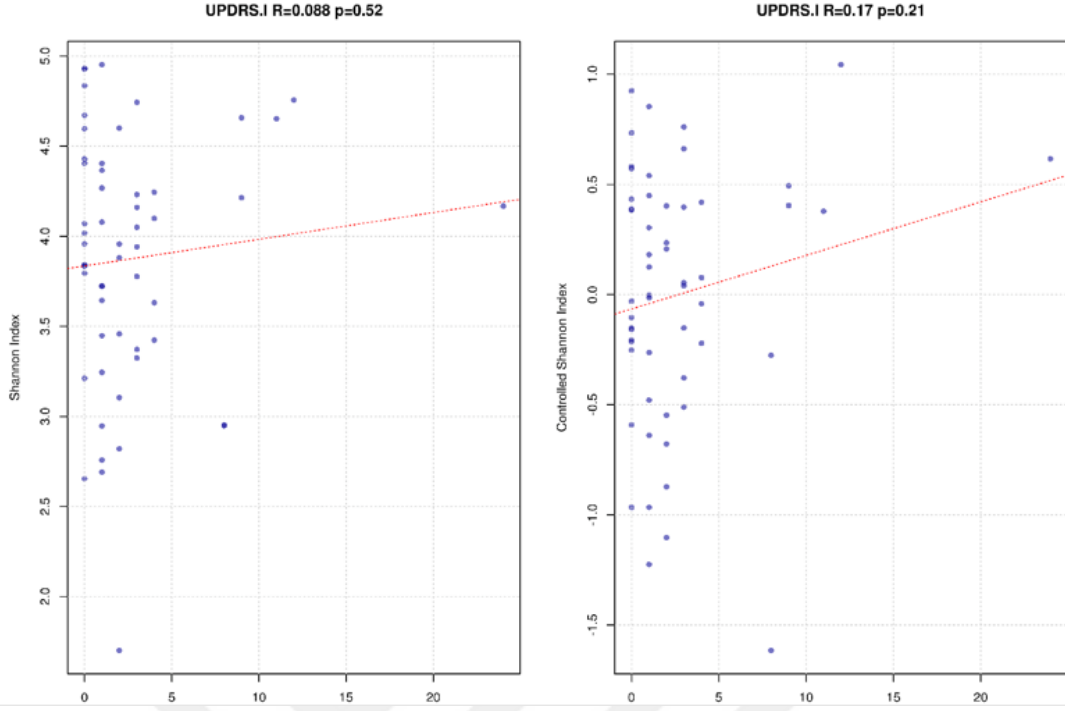
	Coefficient	P	Signif
SampleTypeParkinson	-1.010572969	0.04120	*
YAS	-0.021165577	0.11400	
CINSIYETKADIN	0.024554450	0.91900	
VKI	-0.009295114	0.79300	
UPDRS.I	0.108696100	0.02070	*
UPDRS.II	0.064465238	0.05730	
UPDRS.III	-0.021187326	0.62500	
UPDRS.IV	-0.177720107	0.00524	**
HY.SKORU	0.293917268	0.40700	
MMSE	0.027203216	0.50700	
H.PYLORI	0.077392788	0.70300	
BAO	0.071738131	0.02590	*
GDS	-0.104525656	0.06120	
BDO	0.086142371	0.06400	
EPWORTH	-0.045730490	0.12100	
EQ5D	2.888594369	0.10800	

Şekil 3: Shannon indeksi ile klinik parametreler arası ilişkinin “çok değişkenli lineer regresyon modeli” ile test edilmesi ($p < 0,05$ olan parametreler anlamlı)

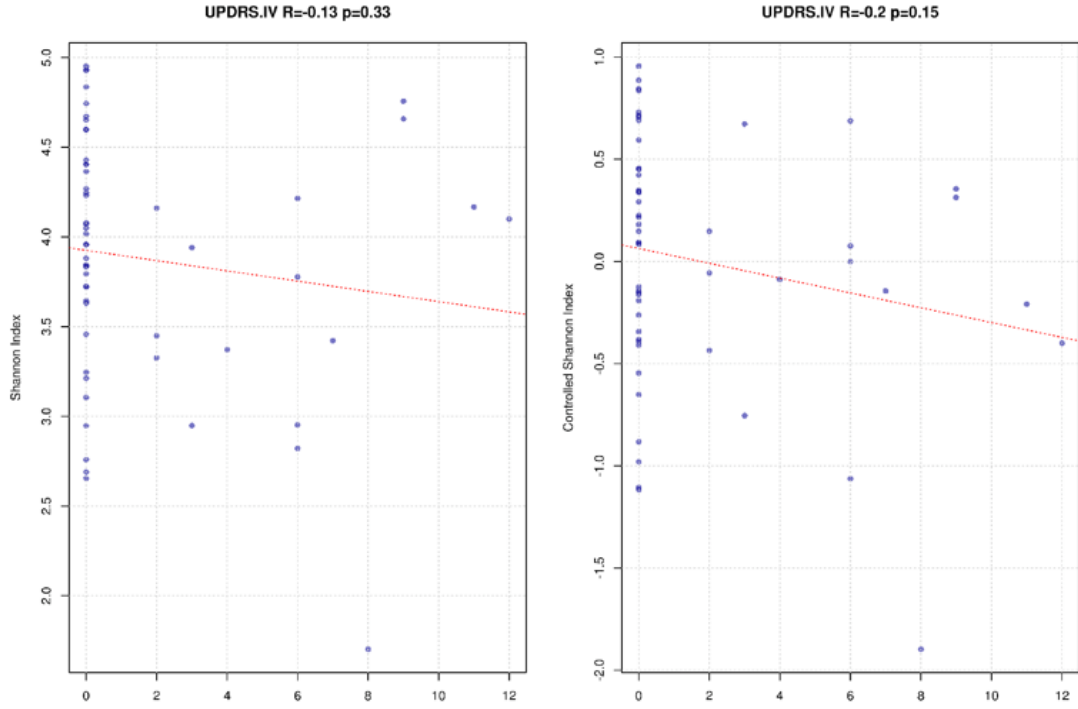
Bu klinik parametreler birebir korelasyon grafikleri ile incelendiğinde Parkinson ve kontrol grubun arasında Shannon ile değerlendirilen alfa çeşitlilik bakımından anlamlı istatistiksel fark izlenmedi ($p = 0,48$) (Şekil 4A). Benzer şekilde UPDRS 1, UPDRS IV ve BAÖ ile Shannon indeksi birebir korelasyonunda anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (Şekil 4B, 4C, 4D). Bu durum modeldeki klinik faktörlerin birbirleri ile yakın korelasyon göstermesi olarak tanımladığımız “multicollinearity” nedeniyle ortaya çıkabilmektedir.



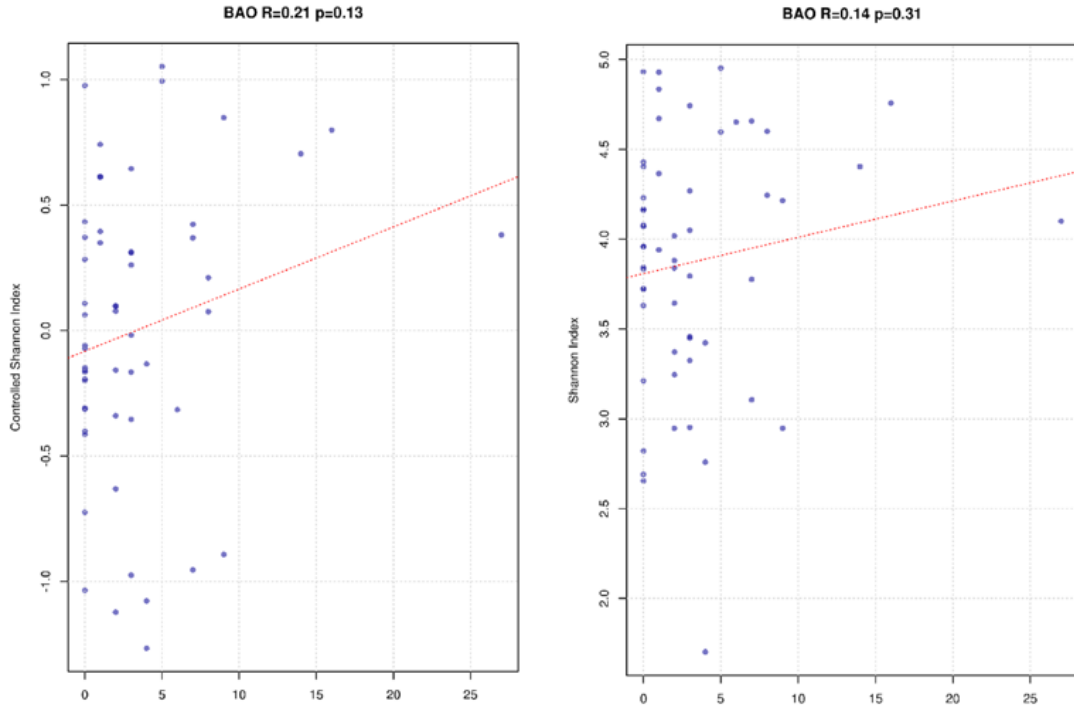
Şekil 4A: Shannon indeksinin PH ve kontrol grubunda karşılaştırılması



Şekil 4B: Shannon indeksi ile UPDRS I korelasyonu



Şekil 4C: UPDRS IV ile Shannon indeksi korelasyonu



Şekil 4D: Shannon indeksi ile Beck anksiyete ölçeği korelasyonu

Bir örnekte elde edilen bakteri türü sayısını ifade eden “richness” ile çalışmamızda elde ettiğimiz klinik parametreler arasındaki ilişki çok değişkenli lineer regresyon modeli (multivariable linear regresyon model) ile test edildi. İstatistiksel anlamlılık tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile hesaplandı (şekil 5).

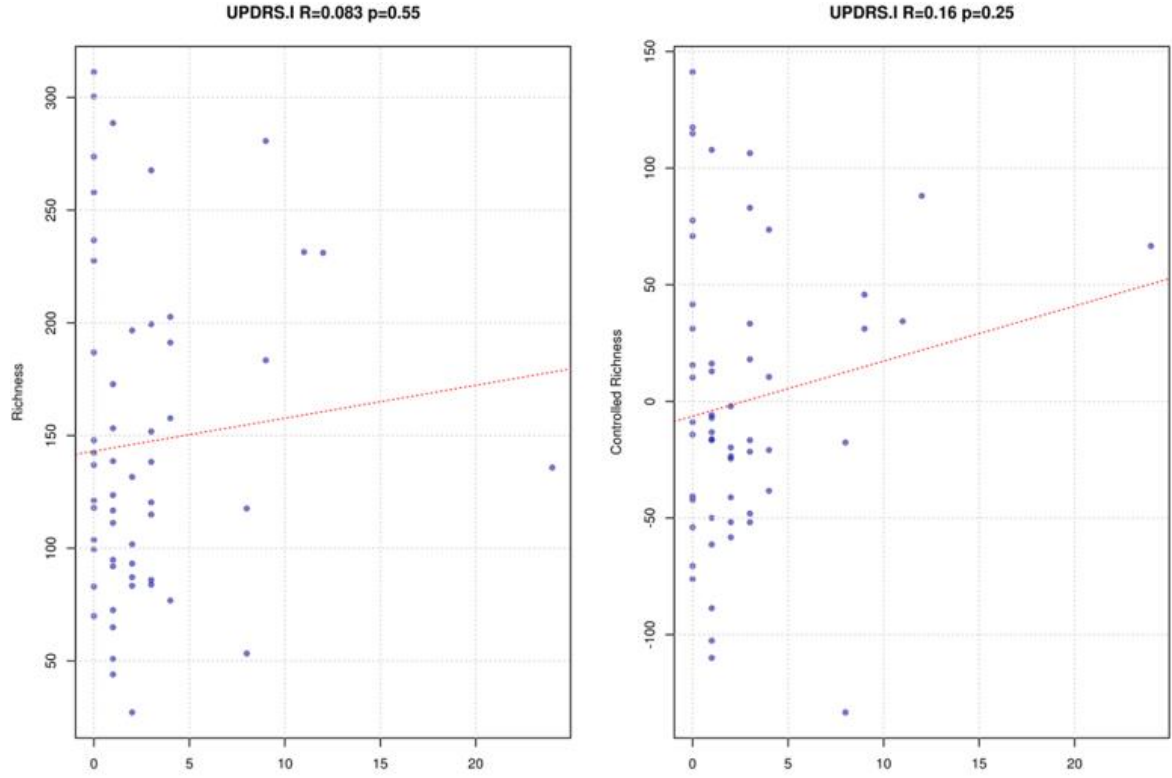
Multivariable linear regression model:
richness ~ SampleType + YAS + CINSIYET
+ VKI + UPDRS.I + UPDRS.II + UPDRS.III + UPDRS.IV + HY.SKORU + MMSE + H.PYLORI + BAO + GDS + BDO + EPWORTH + EQ5D

	Coefficient	P	Signif
SampleTypeParkinson	-57.395917	0.2720	
YAS	-1.462760	0.3060	
CINSIYETKADIN	6.723276	0.7950	
VKI	-4.459900	0.2460	
UPDRS.I	10.562511	0.0358	*
UPDRS.II	4.753584	0.1880	
UPDRS.III	-3.839853	0.4130	
UPDRS.IV	-14.374533	0.0322	*
HY.SKORU	32.519017	0.3950	
MMSE	1.039975	0.8140	
H.PYLORI	12.635767	0.5640	
BAO	8.057958	0.0206	*
GDS	-15.697394	0.0106	*
BDO	12.643893	0.0133	*
EPWORTH	-3.713857	0.2400	
EQ5D	244.947735	0.2020	

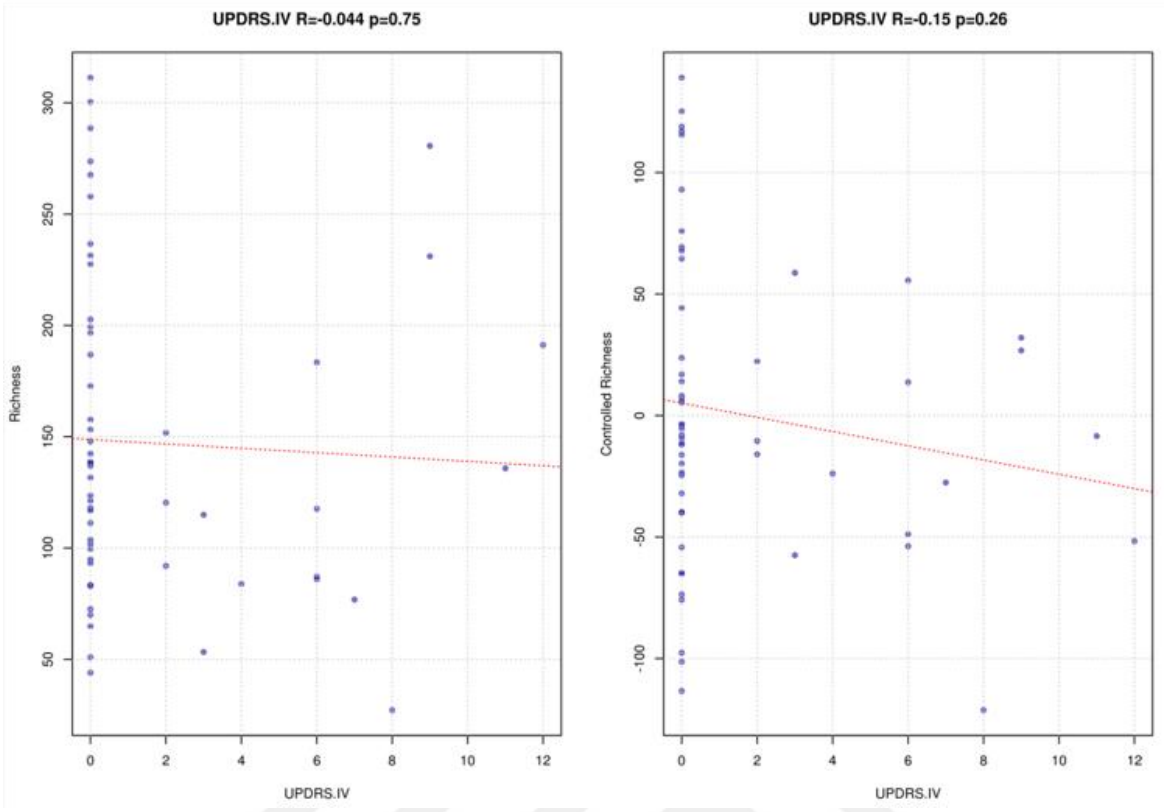
Şekil 5: Richness ile klinik faktörlerin “çok değişkenli lineer regresyon modeli” ile test edilmesi ($p < 0,05$ olan parametreler anlamlı)

Parkinson hastalarında nonmotor bulgular (UPDRS I), tedavi komplikasyonları (UPDRS IV), anksiyete (Beck anksiyete ölçeği) ve depresyon (Geriatrik depresyon ölçeği ve Beck depresyon ölçeği) ile “richness” arasında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak

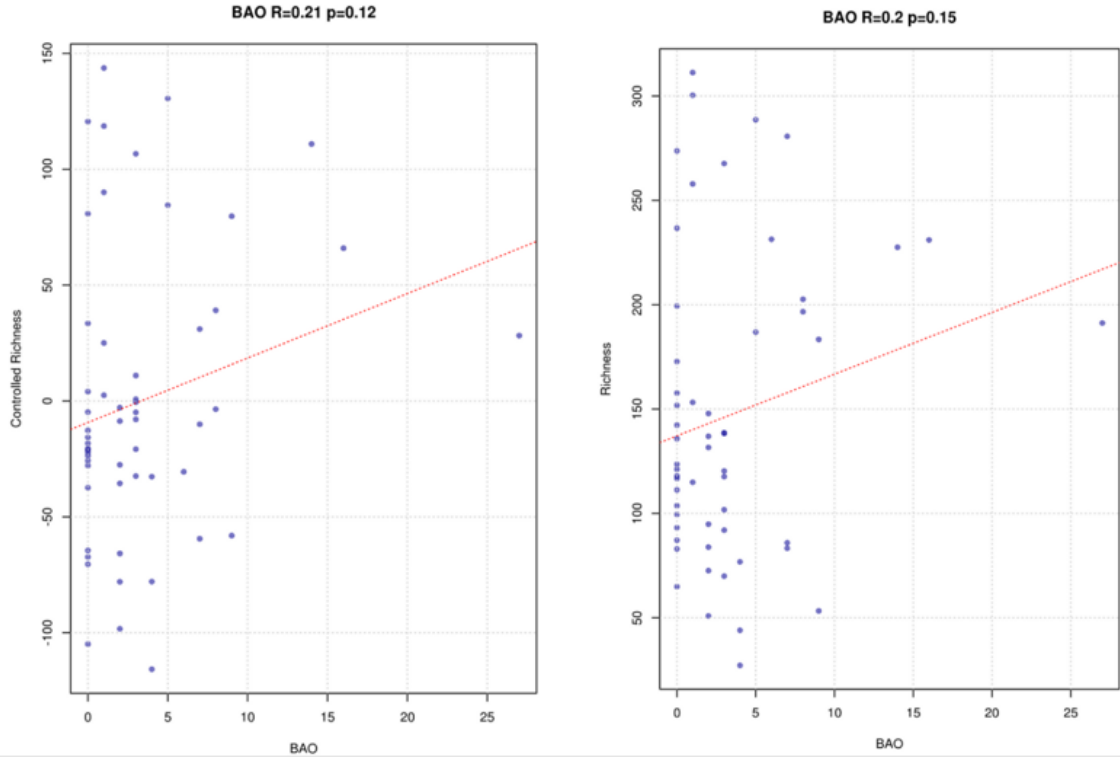
anlamli fark elde edildi ($p < 0.05$) (Şekil 5). Bu klinik faktörler ile richness arasında birebir korelasyon olup olmadığı bire bir korelasyon grafikleri ile incelendiğinde anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi (Şekil 6A,6B,6C,6D,6E).



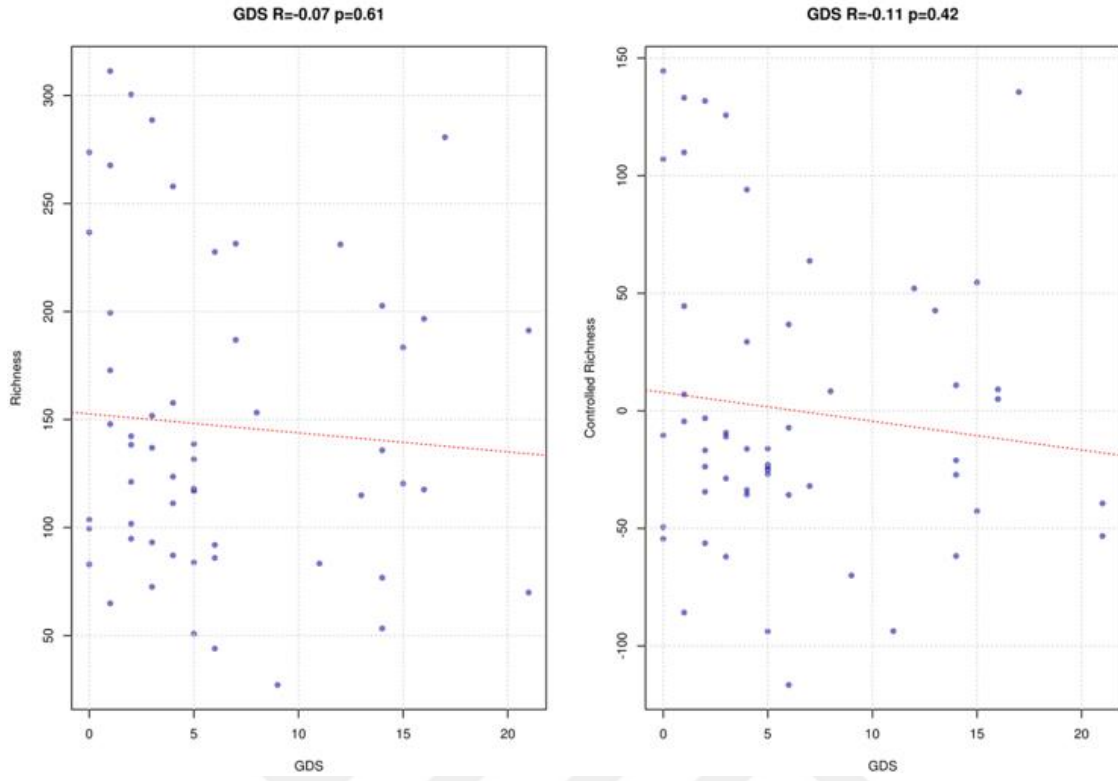
Şekil 6A: *Richness* ile UPDRS I korelasyonu



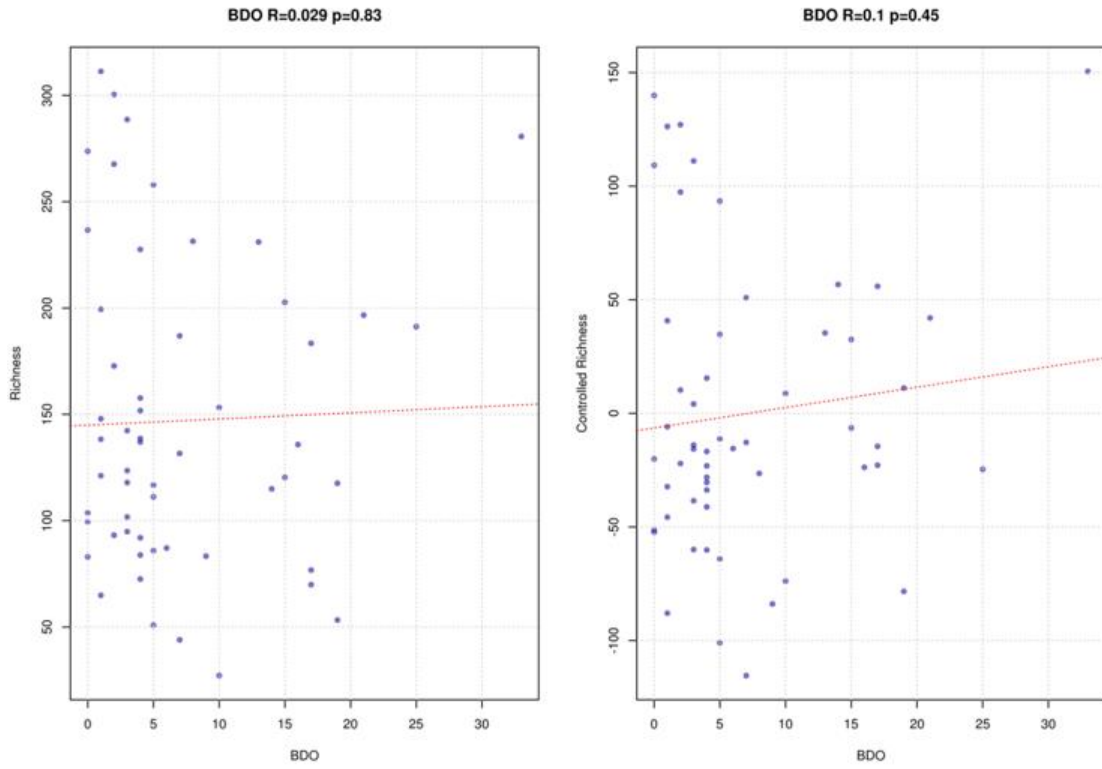
Şekil 6B: *Richness* ile UPDRS IV korelasyonu



Şekil 6C: *Richness* ile Beck anksiyete ölçeği arasındaki ilişki

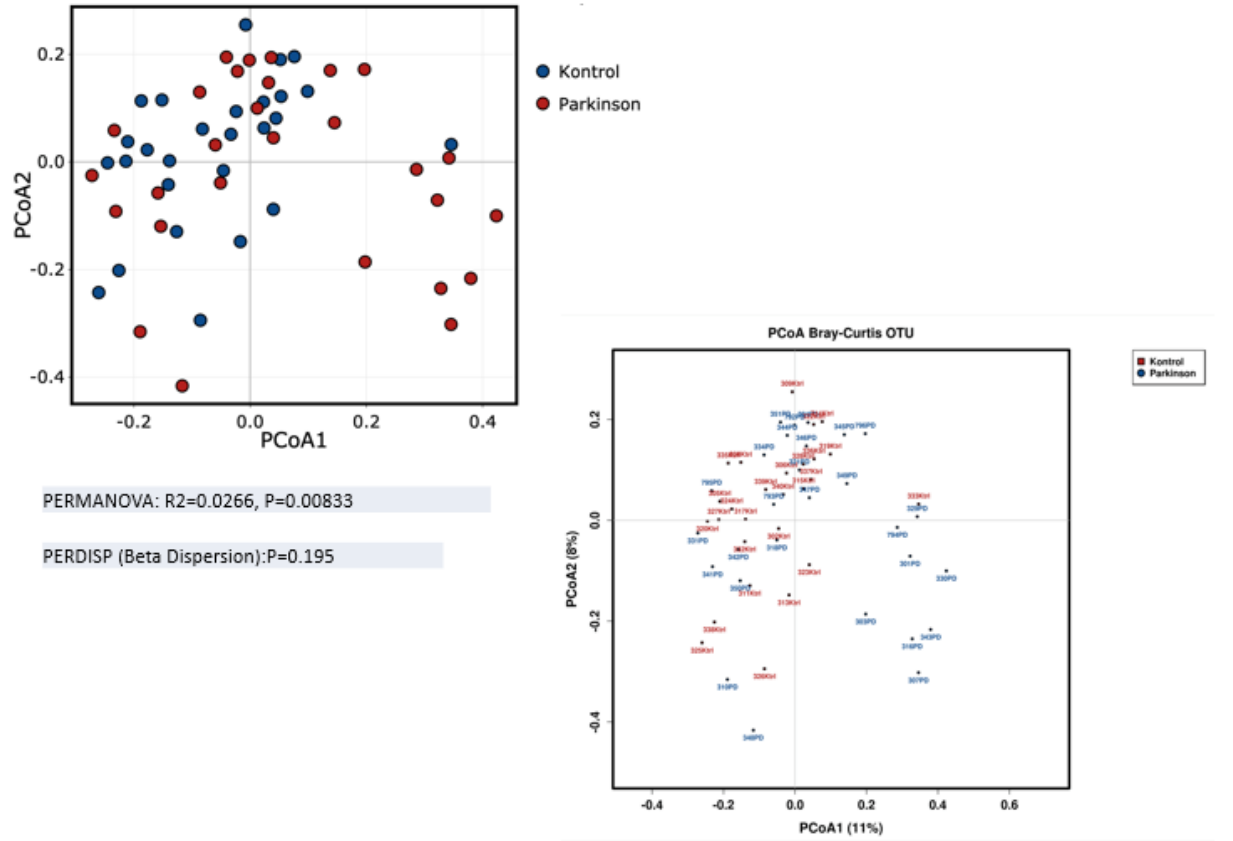


Şekil 6D: *Richness* ile Geriatrik depresyon skalası arasındaki ilişki



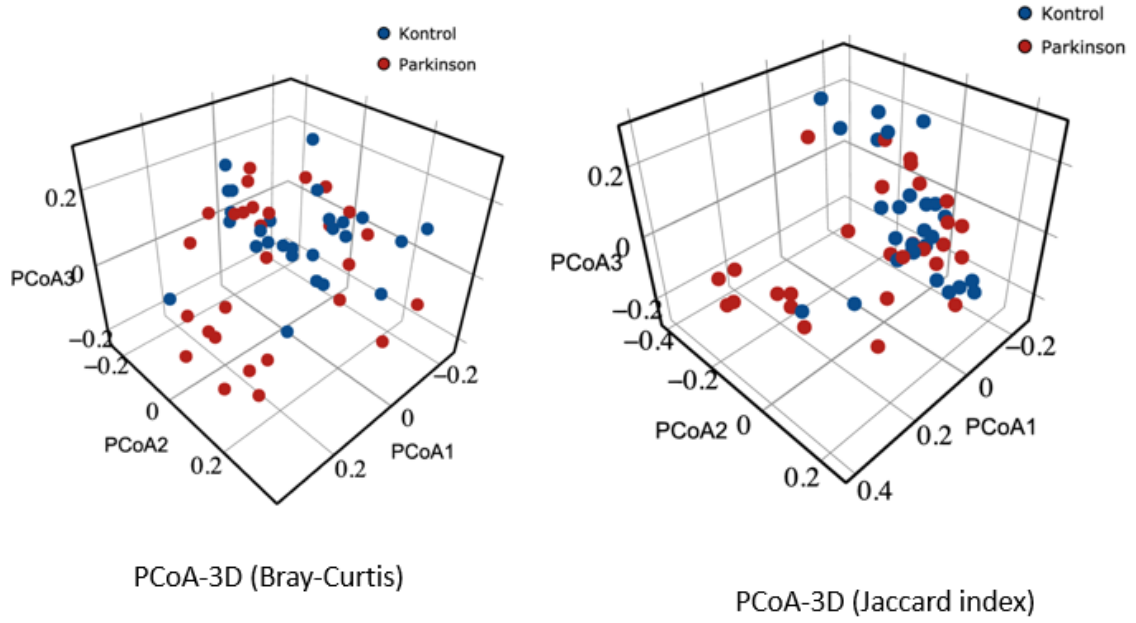
Şekil 6E: *Richness* ile Beck depresyon ölçeği arasındaki ilişki

Beta çeşitlilik iki örnek arasındaki değişkenlikleri saptamaya yarayan analizdir. Örnekler arasındaki benzerlik ve farklılıkları saptayarak “kümelenme” için algoritmalar üretmeye katkıda bulunur. Temel koordinat analizi (PcoA) (principle coordinate analysis), Bray-Curtis ve Jaccard indeksleri beta çeşitliliği değerlendirmek için kullanılır. Temel koordinat analizinde Şekil 7’de her nokta bir örneği temsil etmekte ve örnekler birbirlerine olan benzerlik- farklılıklarına göre birbirine yakın- birbirinden uzak noktalara yerleştirilmektedir.



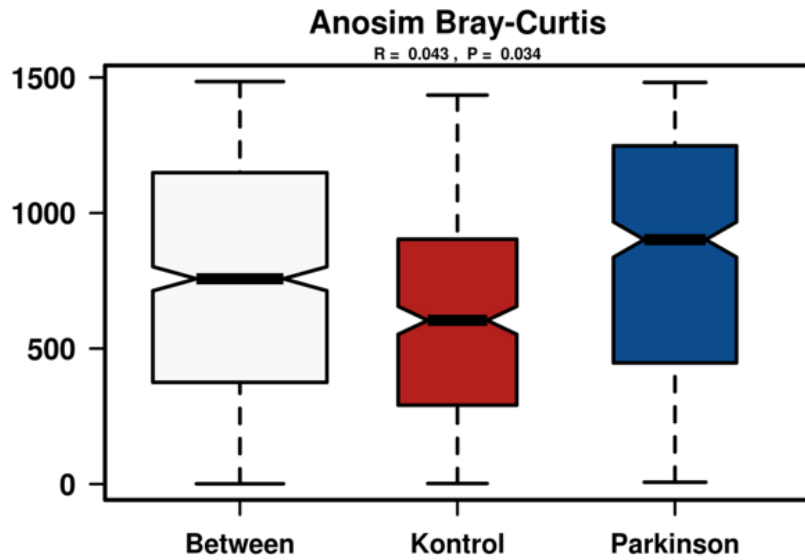
Şekil 7: Temel koordinat analizi (PCoA)

Permutasyonel çok değişkenli varyans analizi (PERMANOVA) testi Parkinson ve kontrol grubuna ait örnek profillerinin birbirinden anlamlı olarak ayrıştığını göstermiştir (p=0,0083). Örneklerin birbirine olan uzaklıkları *Bray Curtis ve Jaccard indeksleri* hesaplanarak belirlenmiştir (Şekil 8).

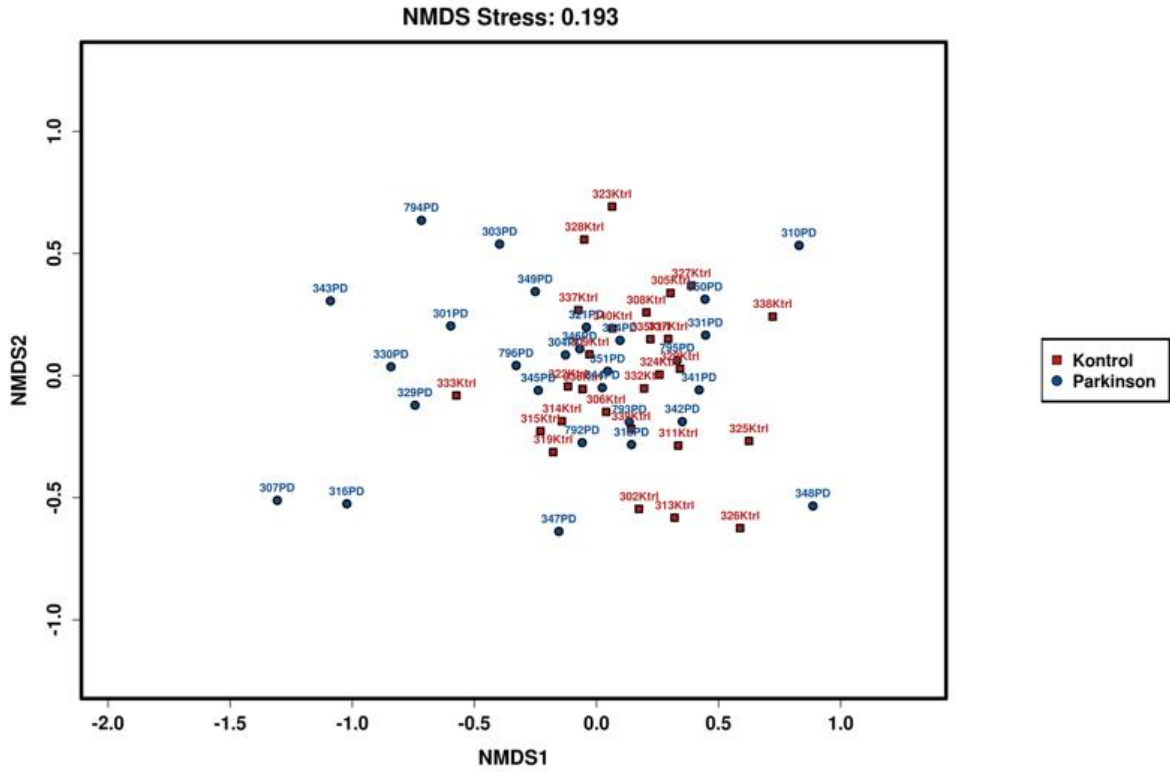


Şekil 8: Üç boyutlu temel koordinat analizi (PCoA-3D)

Parkinson ve kontrol grubu arasındaki bakteri türlerindeki anlamlı istatistiksel farklılık *Anosim Bray Curtis* ($p=0,034$) ve non-metrik çok boyutlu ölçeklendirme testi ile doğrulandı (Şekil 9 ve Şekil 10).



Şekil 9: *Anosim Bray-Curtis* testi ile PH ve kontrol grubundaki çeşitliliğin karşılaştırılması



Şekil 10: Non-metrik çok boyutlu ölçeklendirme testi (NMDS) ile PH ve kontrol grubundaki çeşitliliğin karşılaştırılması

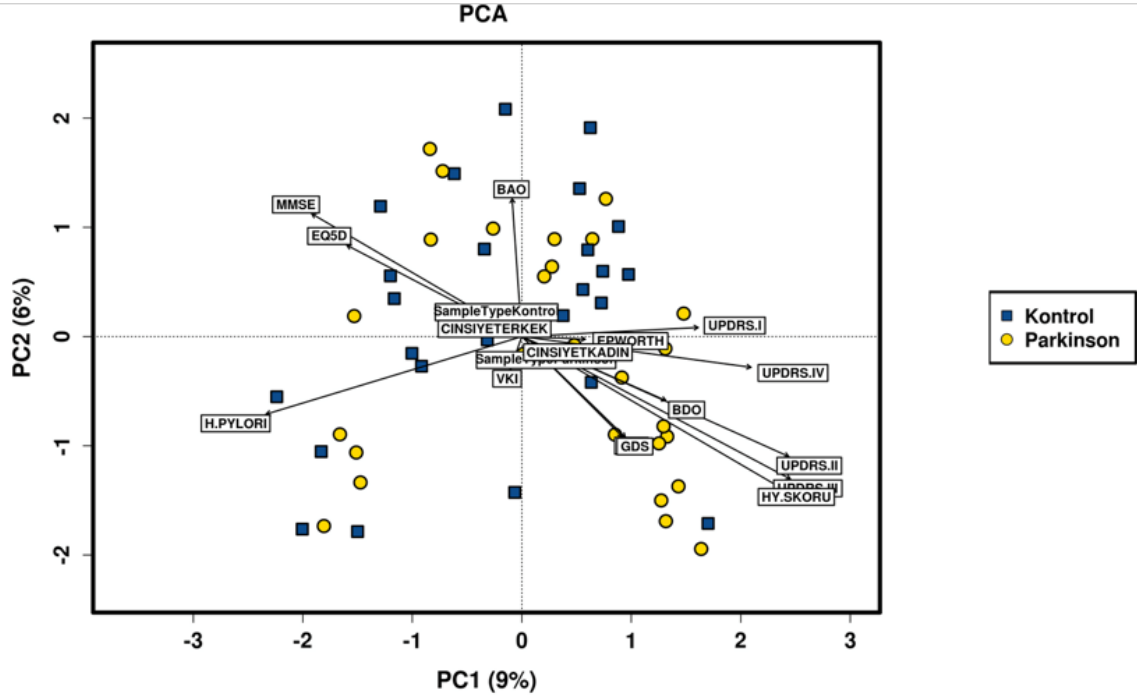
Beta çeşitlilik (Bray-Curtis) ile klinik faktörlerin ilişkisi ADONIS (=PERMANOVA) ile incelendi (Şekil 11). Günlük yaşam aktiviteleri (UPDRS II), motor bulgular (UPDRS III), tedavi komplikasyonları (UPDRS IV) ile beta çeşitlilik arasında kontrol grubuna göre anlamlı istatistiksel fark elde edildi ($p < 0.05$).

Adonis OTU Bray-Curtis Model P-value: 0.006

	R2	P
SampleType	0.0266	0.00833
YAS	0.017	0.531
CINSIYET	0.0229	0.0636
VKI	0.0165	0.614
UPDRS.I	0.0196	0.237
UPDRS.II	0.0303	0.00233
UPDRS.III	0.0258	0.021
UPDRS.IV	0.0237	0.0433
HY.SKORU	0.0167	0.568
MMSE	0.017	0.534
H.PYLORI	0.0203	0.176
BAO	0.0227	0.061
GDS	0.019	0.306
BDO	0.0157	0.725
EPWORTH	0.0148	0.835
EQ5D	0.0197	0.24

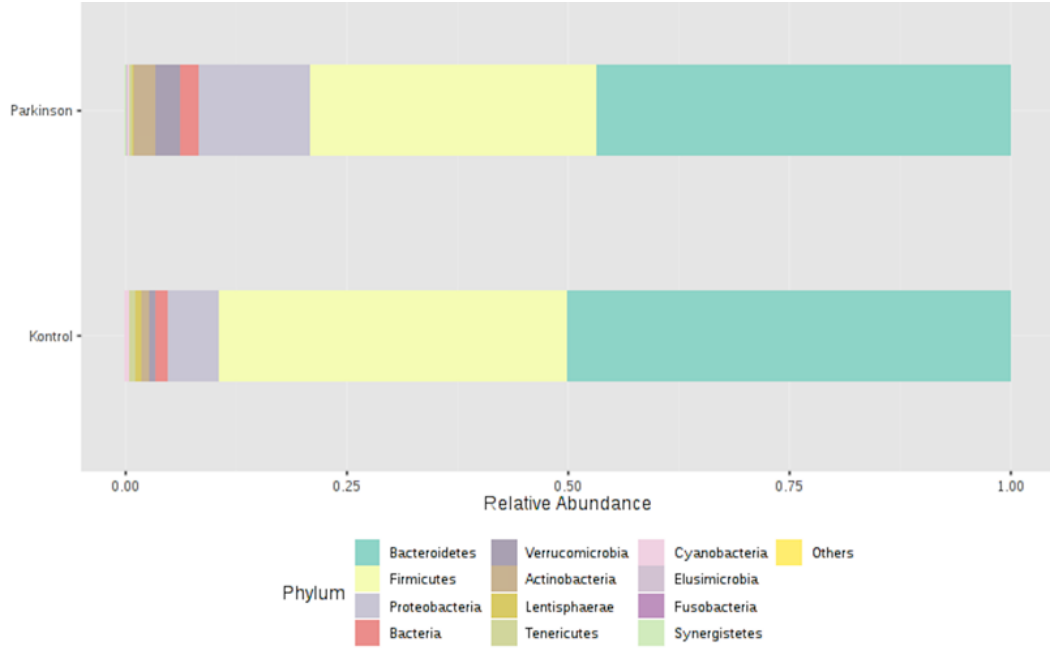
Şekil 11: Beta çeşitlilik ile klinik faktörlerin ilişkisi ($p < 0,05$ olanlar anlamlı)

Temel bileşen analizi (principle component analysis-PCA) ile bakteri profilleri ve klinik faktörlerin ilişkisi değerlendirildi (şekil 12). UPDRS II, UPDRS III, UPDRS IV ve HY skoru ile minimal test (MMSE) ve günlük yaşam aktivitelerinin anlamlı olarak ayrıştığı görülmektedir. Bir başka deyişle motor bulgular ve hastalığın evresi ilerledikçe minimal test ve günlük yaşam aktiviteleri skorun düştüğü görüldü.

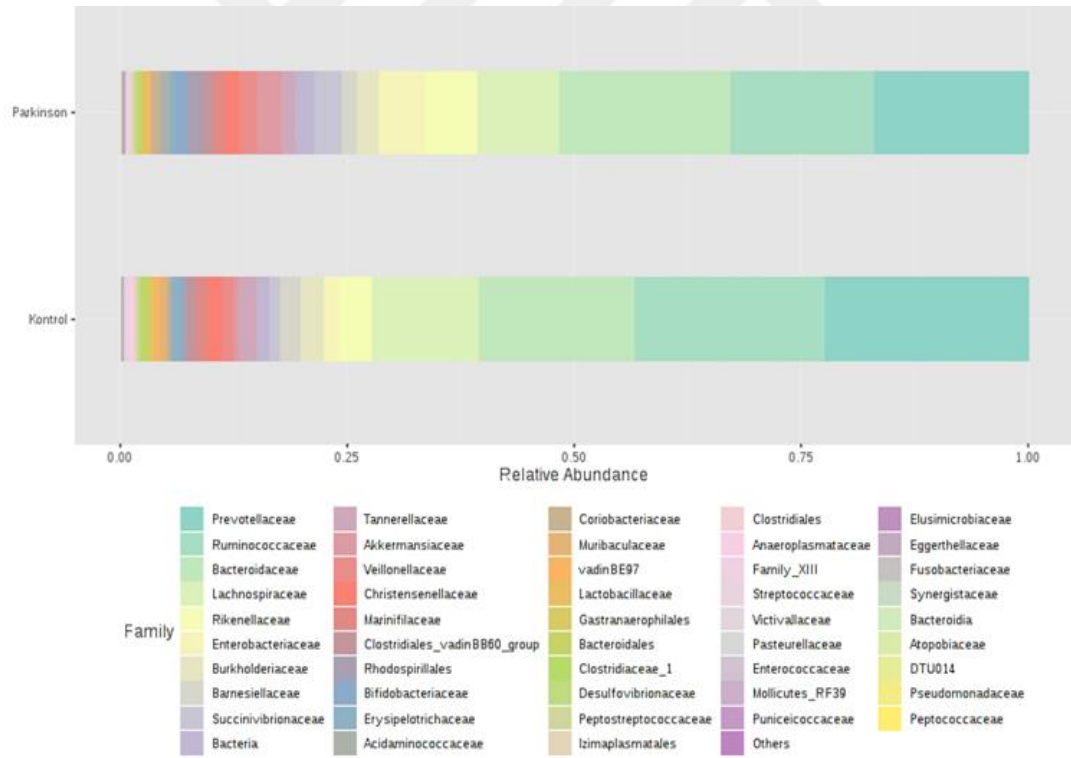


Şekil 12: Bakteri profilleri ve klinik faktörlerin ilişkisinin temel bileşen analizi (PCA) ile gösterilmesi.

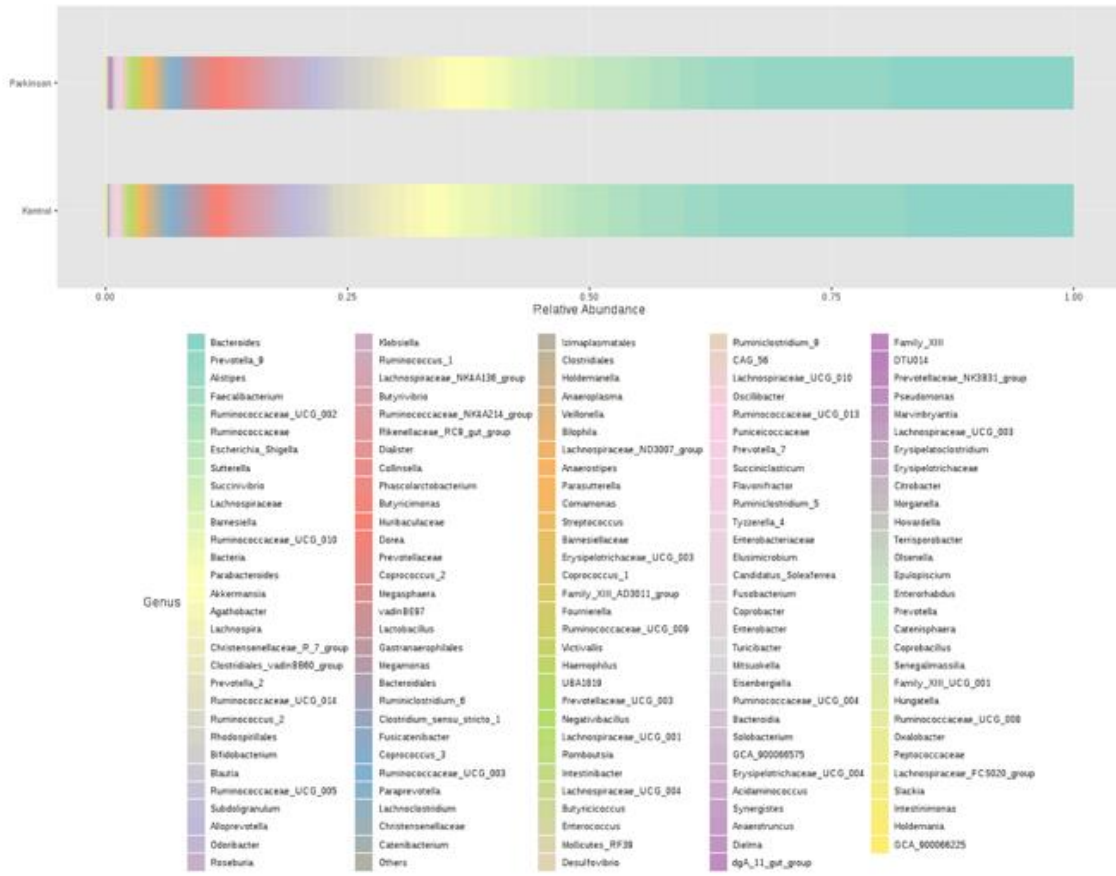
Taksonomik çeşitlilik Parkinson ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde Proteobacter ve Actinobacter şubelerine ait bakteri türleri İdiopatik Parkinson hastalarında anlamlı düzeyde artmıştır (Şekil 13) (Tablo 4) Aile seviyesinde değerlendirildiğinde Enterobacteriaceae ve Succinivibrionaceae bakteri ailelerinin göreceli bolluğu Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre belirgin artmış, Prevotellaceae ailesine ait bakterilerin göreceli bolluğu Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre belirgin azalmıştır (Şekil 14). PH ve kontrol grubu arasında göreceli bolluk bakımından farklılık olan (PH grubunda artmış) bakteri cinsleri ise şunlardır: Negativibacillus, Hungatella, Bifidobacterium, Lactobacillus, Phascolarctobacterium, Escherichia, Shigella, Erysipelotrichaceae (Şekil 15). Ancak cins düzeyindeki bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmamıştır.



Şekil 13: Parkinson hastaları ve kontrol grubunda bakterilerin göreceli bolluğunun şube düzeyinde gösterilmesi.

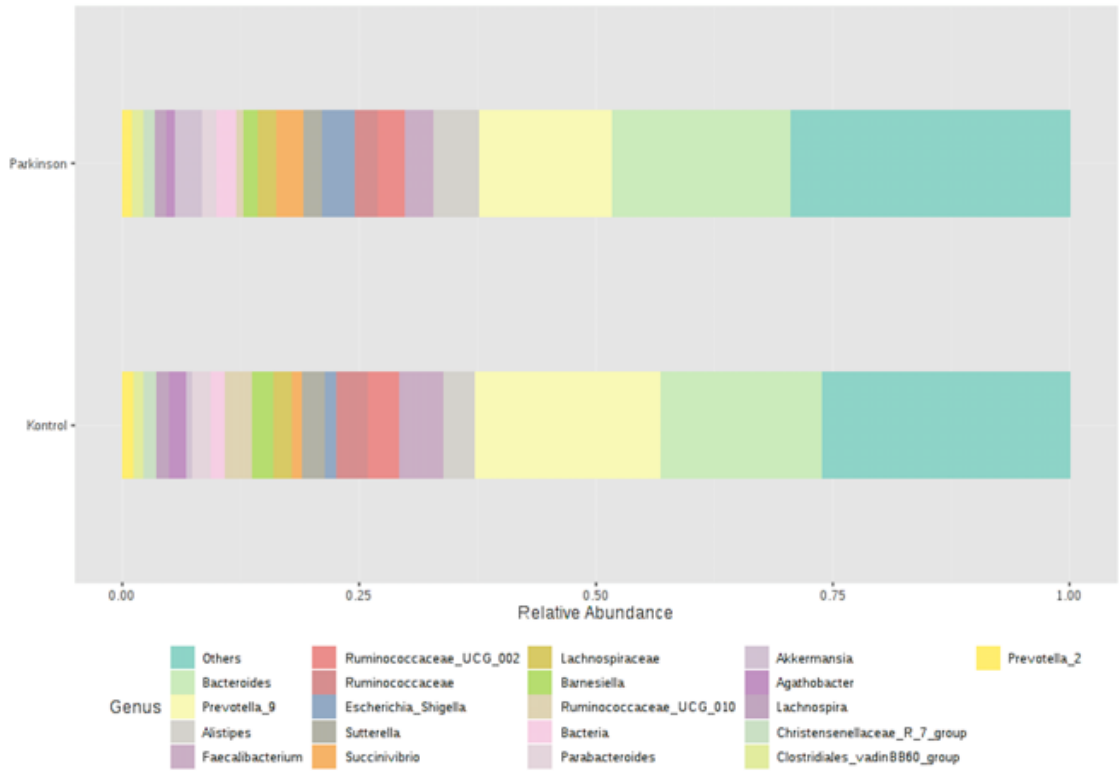


Şekil 14: Aile seviyesinde PH ve kontrol grubundaki bakteri profillerinin bar grafiği ile gösterilmesi.

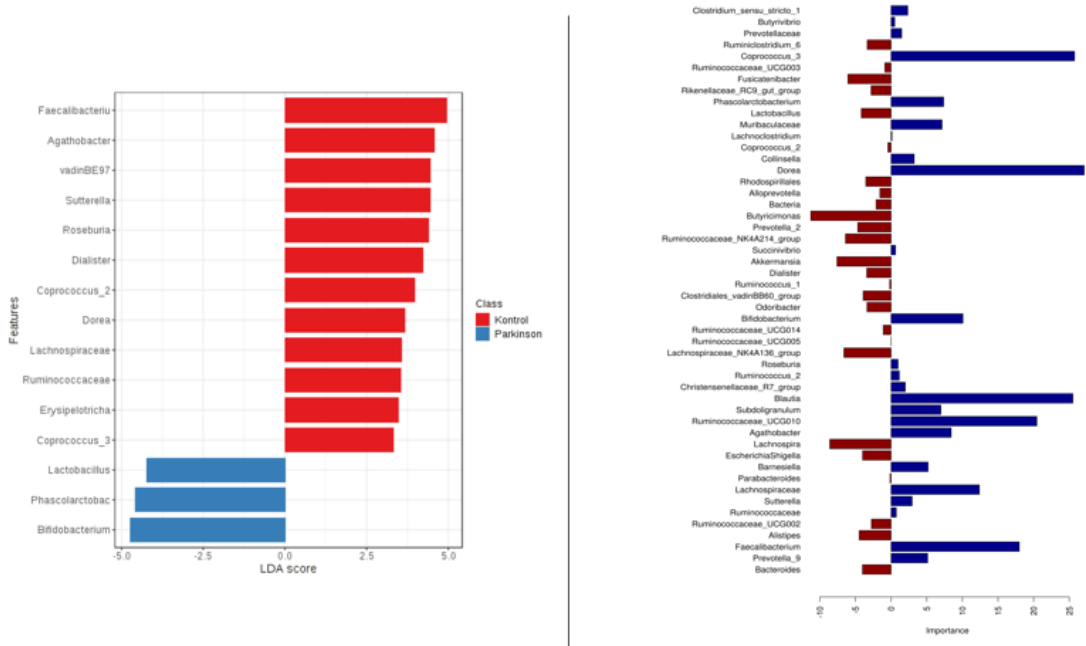


Şekil 15: Cins seviyesinde PH ve kontrol grubundaki bakteri profillerinin bar grafiği ile gösterilmesi.

Şekil 16’da toplam çeşitliliğin %80’ini oluşturan, bu nedenle de mikrokolojiye katkısı büyük olan 20 cins bakteri PH ve kontrol grubunda göreceli bolluk bakımından karşılaştırılmıştır. Succinivibrio, Escherichia ve Shigella PH grubunda artmışken, Prevotellaceae PH’de azalmıştır. Şekil 17’de lineer diskriminant analizi ve Random forest makine öğrenme metodu ile bakteri türlerinin Parkinson ve kontrol grubunu ayırt edebilme gücü farklı algoritmalarla değerlendirilmiştir. Lactobacillus, Bifidobacterium ve Phascolarctobacterium PH grubuna ait örneklerde artmış bulunmuştur. Ancak bu değişiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşan olmamıştır.

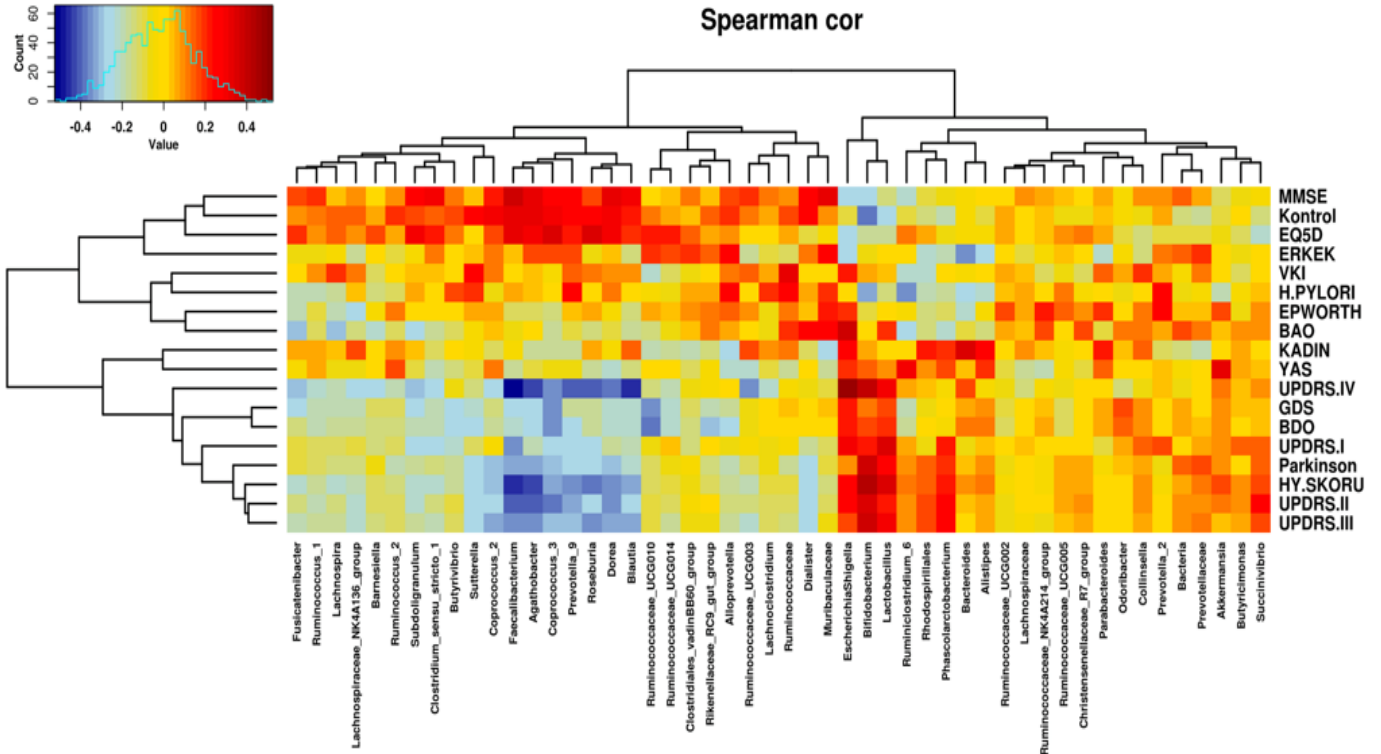


Şekil 16: PH ve kontrol gruplarında göreceli bolluğu (relative abundance) sıralamada en üstte yer alan 20 cins bakterinin karşılaştırılması



Şekil 17: *Linear Diskriminant Analizi (LDA)* ve (B)- *Random Forest* metodu

Şekil 18’de *Spearman* korelasyon analizi kullanılarak klinik faktörlerle göreceli bolluk açısından sıralamada en üstte bulunan 50 cins bakterinin korelasyonu ısı haritasında gösterildi. Isı haritasında kırmızı renk klinik faktörle bakteri cinsi arasında pozitif korelasyon olduğunu, mavi renk ise negatif korelasyon olduğunu gösterse de anlamlı istatistiksel farklılık saptanamadığından gösterilen bakteri cinslerinin klinik faktörlere doğrudan etkisinden söz edilemez.



Şekil 18: Klinik faktörlerle göreceli bolluk bakımından sıralamada en üst sırada yer alan 50 bakterinin *Spearman* korelasyon analizi ile ısı haritası kullanılarak gösterilmesi (kırmızı kutucuklar doğru orantıyı, mavi kutucuklar ters orantıyı göstermektedir). Yüksek korelasyonlarda klinik faktörlerle bakteri cinsleri arasında anlamlı istatistiksel korelasyon izlenmedi. Sonuç olarak ısı haritasında gösterilen türlerin klinik faktörlere anlamlı katkısı izlenmedi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda bireyler arasında çok çeşitli bakteriyel topluluklara rastlanmasına rağmen, PH grubunun fekal mikrobiyal kompozisyonları, şube düzeyinde net olarak kontrollerden ayrılmıştı. Proteobacter (p=0.003) ve Actinobacter (p= 0.003) şubelerine ait bakteriler daha önceki çalışmalara benzer şekilde Parkinsonda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış görüldü.^{179,180}

PH olgularında Parkinson alanında yapılan diğer mikrobiyota çalışmalarına benzer şekilde sağlıklı kontrollere kıyasla Prevotellaceae bakteri ailesinde azalmış bolluk ve artmış Enterobacteriaceae bolluğu saptandı.^{6,121,179} Prevotellaceae bakterileri, bağırsak mukozal tabakasında müsin sentezine ve lif fermantasyonu yoluyla nöroaktif kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) üretimine katılır.¹⁸¹ Dolayısıyla, Prevotellaceae bolluğunun azalması, müsin sentezinin azalmasına ve bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olabilir. Bağırsak geçirgenliğinin artması bakteriyel antijenlere ve endotoksinlere daha fazla lokal ve sistemik maruziyete yol açar, bu da kolonda aşırı alfa-sinüklein ekspresyonunu tetikler veya hatta alfa-sinüklein yanlış katlanmasına yol açabilir.¹⁸² PH'li hastalardan alınan kolon biyopsilerinde inflamasyonun varlığı ve enterik glial hücrelerin disregülasyonuna dair kanıtlar gösterilmiştir.¹⁸³ Endotoksin üreten Escherichie ve Shigella gibi bakterilerin yer aldığı Enterobacteriaceae ailesine ait bakteriler PH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olarak bulundu. Endotoksin üretimi bağırsakta inflamasyonu tetikleyerek mikrogial aktivasyona yol açar ve nörodejeneratif süreçte katkıda bulunabilir.¹¹⁷ LPS, sistematik olarak uygulandığında gecikmiş ve ilerleyici nigral patolojiye neden olabilen bağırsak kaynaklı, proinflamatuvar bir bakteriyel endotoksindir.

184

Taksonomik değerlendirmede bakteri cinslerinin PH ve kontrol grubunda görülme sıklıkları değerlendirildiğinde diğer çalışmaların aksine cins düzeyinde anlamlı istatistiksel farka ulaşan bakteri olmadı. Aynı şekilde bakteri cinsleriyle klinik faktörler arasında diğer çalışmaların aksine anlamlı istatistiksel korelasyon görülmedi. Bu durum hastaların farklı demografik verilere sahip olması, farklı diyet alışkanlıkları, çevresel faktörler, örnek toplanmasından laboratuvara ulaşana kadar geçen süre ve bu süredeki saklama koşulları, yetersiz örnek alımı, örnek grubunun sınırlı sayıda olması gibi nedenlere bağlı olarak gelişmiş olabilir.

Bizim çalışmamızda H.pylori pozitifliği sıklığının istatistiksel olarak anlamlı farka ulaşmamakla birlikte kontrol grubunda Parkinson grubuna göre daha sık olduğu görüldü. Ancak yapılan bazı çalışmalarda H. pylori tarafından tetiklenen periferik immün yanıtın, kan-beyin bariyerini bozabileceği, böylelikle mikrogliya aracılı inflamasyonu ve otoimmün nörotoksik süreçleri tetikleyebileceği öne sürülmektedir.¹⁰⁹ Aynı şekilde literatürde H.pylorinin PH'de motor fluktuasyonlara katkıda bulunduğuna ve Levodopa emilimini etkilediğine dair güçlü kanıtlar izlenmiştir.¹¹¹

Motor semptomların iyileştirilmesinde antibiyotik tedavisinin potansiyel rolünün anlaşılması için bağırsak mikrobiyotası ve PH arasındaki etkileşimi ortaya koyan daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasının probiyotikler, prebiyotikler ve hatta fekal mikrobiyota transplantasyonu ile manipülasyonuna dayanan yeni bir terapötik yaklaşım hakkında daha fazla çalışma yapılması teşvik edilmelidir. PH'de fekal mikrobiyota transplantasyonunun olumlu sonuçları hakkında bazı ön raporlar mevcuttur.¹⁸⁵

6. KAYNAKLAR

1. Parkinson, J. An Essay on the Shaking Palsy. London: Whittingham and Rowland Sherwood, Neely and Jones; 1817
2. J.A. Obeso, MD , M. Stamelou, MD, C.G. Goetz. Past, Present, and Future of Parkinson's Disease: A Special Essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*. 2017 September ; 32(9): 1264-1310
3. Charcot, JM. Lectures on the Diseases of the Nervous System, Delivered at La Salpêtrière. London: The New Sydenham Society; 1877
4. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. 6 th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1997:1067-1078
5. Fahn S, Przedborski S. Parkinsonizm. In: Rowland LP, ed. Merritt's Textbook of neurology. 10 th ed. Philadelphia, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:679-693
6. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21(37): 10609-10620
7. Cersosimo MG, Raina GB, Pecci C, Pellene A, Calandra CR, Gutiérrez C, Micheli FE, Benarroch EE. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *J Neurol* 2013; 260: 1332-1338 [PMID: 23263478 DOI: 10.1007/s00415-012-6801-2]
8. Maraganore DM. Epydemiology and genetics Parkinson's disease. In: Wartts RL, Koller WC, eds. *Mov Disord : Neurologic Principles and Practice*. New York, NY: McGraw-Hill;1997:153-160
9. Waters CH. Parkinson Hastalığının Tanı ve Tedavisi. Çev: Büyükkal B, Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş.İstanbul, 2000
10. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:175-186
11. Ross RAC, Jongen JCF, van der Velde EA. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11(3):236-246
12. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J Neurol* 1995;2(suppl 1):44-45
13. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, et al. (2008). "Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease". *Mov. Disord*. 23 (Suppl 3): S548–59

14. Wooten GF. Neurochemistry and neuropharmacology of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC. Eds. *Movement Disorders Neurologic principles and practice*. McGraw-Hill Companies. New York. 1997;11:1153-
15. Delwaide PJ, Gonce M. Pathophysiology Parkinson's Signs. In: *Parkinson's disease and Movement Disorders* ed by Jankovic J, Tolosa E. Williams and Wilkins, Maryland-1998; 159-175.
16. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34:295-507
17. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trend Neurosci* 1989;12:366-375
18. Crossman AR. Primate models of dyskinesia: the experimental approach to the study of basal ganglia-related involuntary movement disorders. *Neuroscience* 1987;21:1-40
19. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trend Neurosci* 1990;13:281-285
20. Smith Y, Bevan MD, Shink E, et al. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience*, 1998;86:353-387
21. Dickson DW, Braak H, Duda JE, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1150-57
22. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a009258
23. Masters CL, Kril JJ, Halliday GM, et al. Overview and recent advances in neuropathology. Part 2: Neurodegeneration. *Pathology* 2011; 43: 93-102
24. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388: 839-40
25. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol* 2012; 9: 13-24
26. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, et al. Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66: 354-62

27. Beach TG, Adler CH, Sue LI, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 689–702
28. Iwanaga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M, et al. Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. *Neurology* 1999; 52: 1269–71
29. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197–211
30. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2010; 133: 1755-62
31. Irwin DJ, White MT, Toledo JB, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol* 2012; 72: 587-98
32. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain* 2009; 132: 2947-57
33. Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, et al. Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 644-54
34. Kovacs GG, Wagner U, Dumont B, et al. An antibody with high reactivity for disease-associated α -synuclein reveals extensive brain pathology. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 37-50
35. Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of α -synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 131-43
36. Cremades N, Cohen SIA, Deas E, et al. Direct observation of the interconversion of normal and toxic forms of α -synuclein. *Cell* 2012; 149: 1048-59
37. Kalia LV, Kalia SK, McLean PJ, Lozano AM, Lang AE. α -Synuclein oligomers and clinical implications for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013; 73: 155-69
38. Doherty KM, Silveira-Moriyama L, Parkkinen L, et al. Parkinson disease: a clinicopathologic entity? *JAMA Neurol* 2013; 70: 571-79
39. Pouloupoulos M, Levy OA, Alcalay RN. The neuropathology of genetic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 831-42

40. Tansey MG, Goldberg MS. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiol Dis* 2010; 37: 510-18
41. Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet* 2009;18(R1): R48-R59
42. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045-47
43. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388: 839-40
44. Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev* 2011; 91: 1161-218
45. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 583-90
46. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol* 2006; 5: 355-63
47. Periquet M, Latouche M, Lohmann E, et al. Parkin mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism. *Brain* 2003; 126: 1271-78
48. Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000; 342: 1560-67
49. Roze E, Coêlho-Braga MC, Gayraud D, et al. Head tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21(8):1245-12489
50. Zetuský WJ, Jankovic J, Pirozzolo FJ. The heterogeneity of Parkinson's disease: clinical and prognostic implications. *Neurology* 1985;35(4):522-526
51. Jankovic J, Beach J, Schwartz K, Contant C. Tremor and longevity in relatives of patients with Parkinson's disease, essential tremor, and control subjects. *Neurology* 1995;45(4):645-648
52. Post B, Merkus MP, de Haan RJ, Speelman JD; CARPA Study Group. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2007;22(13):1839-1851, quiz 1988
53. Howell MJ, Schenck CH. Rapid eye movement sleep behavior disorder and neurodegenerative disease. *JAMA Neurol* 2015; 72(6):707-712

54. Simuni T, Sethi K. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;64 (Suppl 2):S65-S809
55. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-52
56. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 1497-99
57. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. 2015 Oct;30(12):1591-601
58. Heidebrink JL. Is dementia with Lewy bodies the second most common cause of dementia *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002; 15(4):182-187
59. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65(12):1863-1872
60. Collerton D, Burn D, McKeith I, O'Brien J. Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual perceptual and attentional-executive dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;16(4):229-237
61. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71(9):670-676
62. Wenning GK, Geser F, Krismer F, et al; European Multiple System Atrophy Study Group. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):264-274
63. Brooks DJ, Seppi K; Neuroimaging Working Group on MSA. Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2009;24(7):949-964
64. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80(5):496-503
65. Stamelou M, Alonso-Canovas A, Bhatia KP. Dystonia in corticobasal degeneration: a review of the literature on 404 pathologically proven cases. *Mov Disord* 2012;27(6):696-702

66. Whitwell JL, Jack CR Jr, Boeve BF, et al. Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology* 2010;75(21): 1879-1887
67. Jiménez-Jiménez FJ, Ortí-Pareja M, Ayuso-Peralta L, et al. Drug-induced parkinsonism in a movement disorder unit: a four-year survey. *Parkinsonism Rel Disord* 1996; 2: 145-49
68. Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: S2-41
69. Connolly B, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson's disease: a review. *JAMA* 2014; 311: 1670-83
70. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498-508
71. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008; 71: 474-80
72. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Haliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837-44
73. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1937-43
74. Shoulson I. DATATOP: a decade of neuroprotective inquiry. Parkinson Study Group. Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism. *Ann Neurol* 1998; 44 (3 suppl 1): S160-66
75. Clarke CE. Are delayed-start design trials to show neuroprotection in Parkinson's disease fundamentally flawed? *Mov Disord* 2008; 23: 784-89
76. Del Dotto P, Pavese N, Gambaccini G, et al. Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study. *Mov Disord* 2001; 16: 515-20
77. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 3): 3-7

78. Burn D, Emre M, McKeith I, et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1899-907
79. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509-18
80. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 141-49
81. Kalia SK, Sankar T, Lozano AM. Deep brain stimulation for Parkinson's disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 374-80
82. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol* 2012; 11: 429-42
83. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; 368: 610-22
84. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 10-15
85. Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology* 1992; 42: 726-732
86. Muller T, Palluch R, Jackowski J. Caries and periodontal disease in patients with Parkinson's disease. *Spec Care Dentist* 2011; 31: 178-81
87. Bakke M, Larsen SL, Lautrup C, Karlsborg M. Orofacial function and oral health in patients with Parkinson's disease. *Eur J Oral Sci* 2011; 119: 27-32
88. Hanaoka A, Kashihara K. Increased frequencies of caries, periodontal disease and tooth loss in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 1279-82
89. Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 1109-118
90. Cecchini MP, Osculati F, Ottaviani S, Boschi F, Fasano A, Tinazzi M. Taste performance in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2014; 121: 119-22
91. Kalf JG, de Swart BJ, Bloem BR, Munneke M. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 311-15

92. Bushmann M, Dobmeyer SM, Leeker L, Perlmutter JS. Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39: 1309-1314
93. Castell JA, Johnston BT, Colcher A, Li Q, Gideon RM, Castell DO. Manometric abnormalities of the oesophagus in patients with Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13: 361-364
94. Lin CW, Chang YC, Chen WS, Chang K, Chang HY, Wang TG. Prolonged swallowing time in dysphagic Parkinsonism patients with aspiration pneumonia. *Archs Phys Med Rehabil* 2012; 93: 2080-84
95. Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T, et al. Hypometabolism in the supplementary and anterior cingulate cortices is related to dysphagia in Parkinson's disease: a cross-sectional and 3-year longitudinal cohort study. *BMJ open* 2013; 3: e002249
96. Mu L, Sobotka S, Chen J, et al. Altered pharyngeal muscles in Parkinson disease. *J Neuropathol Exper Neur* 2012; 71: 520-30
97. Sheard JM, Ash S, Silburn PA, Kerr GK. Prevalence of malnutrition in Parkinson's disease: a systematic review. *Nutr Rev* 2011; 69: 520-32
98. Barichella M, Cereda E, Pezzoli G. Major nutritional issues in the management of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1881-92
99. Laudisio A, Vetrano DL, Meloni E, et al. Dopaminergic agents and nutritional status in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 1543-47
100. Adams F, Boschmann M, Lobsien E, et al. Influences of levodopa on adipose tissue and skeletal muscle metabolism in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 863-70
101. Heetun ZS, Quigley EM. Gastroparesis and Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 433-40
102. Zheng LF, Song J, Fan RF, et al. The role of the vagal pathway and gastric dopamine in the gastroparesis of rats after a 6-hydroxydopamine microinjection in the substantia nigra. *Acta physiol (Oxf)* 2014; 211: 434-46
103. Cheung CK, Wu JC. Role of ghrelin in the pathophysiology of gastrointestinal disease. *Gut Liver* 2013; 7: 505-12
104. Soykan I, Lin Z, Bennett JP, McCallum RW. Gastric myoelectrical activity in patients with Parkinson's disease: evidence of a primary gastric abnormality. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 927-931

105. Unger MM, Hattemer K, Möller JC, Schmittinger K, Mankel K, Eggert K, Strauch K, Tebbe JJ, Keil B, Oertel WH, Heverhagen JT, Knake S. Real-time visualization of altered gastric motility by magnetic resonance imaging in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 623-628
106. Goetze O, Nikodem AB, Wiezcorek J, Banasch M, Przuntek H, Mueller T, Schmidt WE, Voitalla D. Predictors of gastric emptying in Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 369-375
107. Djaldetti R, Baron J, Ziv I, Melamed E. Gastric emptying in Parkinson's disease: patients with and without response fluctuations. *Neurology* 1996; 46: 1051-1054
108. Nielsen HH, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Ritz B. Treatment for *Helicobacter pylori* infection and risk of Parkinson's disease in Denmark. *Eur J Neurol* 2012; 19: 864-69
109. Dobbs RJ, Dobbs SM, Weller C, et al. Role of chronic infection and inflammation in the gastrointestinal tract in the etiology and pathogenesis of idiopathic parkinsonism. Part 1: eradication of *Helicobacter* in the cachexia of idiopathic parkinsonism. *Helicobacter* 2005; 10: 267-75
110. Fasano A, Bove F, Gabrielli M, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28: 1241-49
111. Narozanska E, Bialecka M, Adamiak-Giera U, et al. Pharmacokinetics of levodopa in patients with Parkinson disease and motor fluctuations depending on the presence of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Neuropharmacol* 2014; 37: 96-99
112. Lee WY, Yoon WT, Shin HY, Jeon SH, Rhee PL. *Helicobacter pylori* infection and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 1696-700
113. Pierantozzi M, Pietroiusti A, Brusa L, et al. *Helicobacter pylori* eradication and L-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology* 2006; 66: 1824-29
114. Grace E, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJ. Review article: small intestinal bacterial overgrowth—prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 674-88
115. Gabrielli M, Bonazzi P, Scarpellini E, et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 889-92
116. Fasano A, Bove F, Gabrielli M, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28: 1241-49

117. Tan AH, Mahadeva S, Thalha AM, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 535-40
118. Quigley EM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology* 2006; 130: S78-90
119. Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2013; 50: 42-48
120. Lomax AE, Linden DR, Mawe GM, Sharkey KA. Effects of gastrointestinal inflammation on enteroendocrine cells and enteric neural reflex circuits. *Auton Neurosci* 2006; 126-127: 250-57
121. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, Haapaniemi E, Kaakkola S, Eerola-Rautio J, Pohja M, Kinnunen E, Murros K, Auvinen P. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015; 30: 350-358 [PMID: 25476529 DOI: 10.1002/mds.26069]
122. Lin C, Lin J, Liu Y, Chang C, Wu R. Risk of Parkinson's disease following severe constipation: a nationwide population-based cohort study. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 1371-75
123. Postuma RB, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir J. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2013; 28: 597-604
124. Cersosimo MG, Benarroch EE. Autonomic involvement in Parkinson's disease: pathology, pathophysiology, clinical features and possible peripheral biomarkers. *J Neurol Sci* 2012; 313: 57-63
125. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 107-116
126. Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, Asahina M, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Yamanishi T, Hattori T. Colonic transit time and rectoanal videomanometry in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 268-272
127. Wedel T, Spiegler J, Soellner S, et al. Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon. *Gastroenterology* 2002; 123: 1459-67
128. Lebouvier T, Chaumette T, Damier P, et al. Pathological lesions in colonic biopsies during Parkinson's disease. *Gut* 2008; 57: 1741-43

129. Jost WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. *J Neurol Sci* 2010; 289: 69-73
130. Liu L. Chronic constipation: current treatment options. *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 22B-28B
131. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 10-15
132. Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Boeve BF, Sandroni P, Parisi JE. Involvement of medullary regions controlling sympathetic output in Lewy body disease. *Brain* 2005; 128: 338-344
133. Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997; 38 Suppl 2: 2-7
134. Braak H, Rub U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 2003; 110: 517-36
135. Beach TG, Adler CH, Sue LI, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 689-702
136. Visanji NP, Marras C, Hazrati LN, Liu LW, Lang AE. Alimentary, my dear Watson The challenges of enteric α -synuclein as a Parkinson's disease biomarker. *Mov Disord* 2014; 29: 444-50
137. Beach TG, Adler CH, Dugger BN, et al. Submandibular gland biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2013; 72: 130-36
138. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011; 2: 94
139. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest* 2015; 125: 926-938
140. Galland L. The gut microbiome and the brain. *J Med Food* 2014; 17: 1261-1272
141. Lyte M. Microbial endocrinology: Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. *Gut Microbes* 2014; 5: 381-389
142. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 115-133

143. Borre YE, Moloney RD, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 373-403
144. Borre YE, O’Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med* 2014; 20: 509-518
145. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 713-719
146. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 144: 36-49
147. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner’s and Auerbach’s plexuses in cases staged for Parkinson’s disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006; 396: 67-72
148. Cersosimo MG, Benarroch EE. Autonomic involvement in Parkinson’s disease: pathology, pathophysiology, clinical features and possible peripheral biomarkers. *J Neurol Sci* 2012; 313: 57-63
149. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306-314
150. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest* 2015; 125: 926-938
151. Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit* 2004; 10: RA55-RA62
152. Schemann M, Neunlist M. The human enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 1: 55-59
153. Anlauf M, Schäfer MK, Eiden L, Weihe E. Chemical coding of the human gastrointestinal nervous system: cholinergic, VIPergic, and catecholaminergic phenotypes. *J Comp Neurol* 2003; 459: 90-111
154. Szurszewski JH. Physiology of mammalian prevertebral ganglia. *Annu Rev Physiol* 1981; 43: 53-68
155. Chang HY, Mashimo H, Goyal RK. Musings on the wanderer: what’s new in our understanding of vago-vagal reflex? IV. Current concepts of vagal efferent projections to the gut. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G357-G366

156. Böttner M, Zorenkov D, Hellwig I, Barrenschee M, Harde J, Fricke T, Deuschl G, Egberts JH, Becker T, Fritscher-Ravens A, Arlt A, Wedel T. Expression pattern and localization of alpha-synuclein in the human enteric nervous system. *Neurobiol Dis* 2012; 48: 474-480
157. Kim HJ. Alpha-Synuclein Expression in Patients with Parkinson's Disease: A Clinician's Perspective. *Exp Neurol* 2013; 22: 77-83
158. Malek N, Swallow D, Grosset KA, Anichtchik O, Spillantini M, Grosset DG. Alpha-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease - a systematic review. *Acta Neurol Scand* 2014; 130: 59-72
159. Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003; 24 Suppl 1: S32-S34
160. Grathwohl SA, Steiner JA, Britschgi M, Brundin P. Mind the gut: secretion of α -synuclein by enteric neurons. *J Neurochem* 2013; 125: 487-490
161. Paillusson S, Clairembault T, Biraud M, Neunlist M, Derkinderen P. Activity-dependent secretion of alpha-synuclein by enteric neurons. *J Neurochem* 2013; 125: 512-517
162. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211
163. Olanow CW, Brundin P. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? *Mov Disord* 2013; 28: 31-40
164. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007; 33: 599-614
165. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Björklund T, Wang ZY, Roybon L, Melki R, Li JY. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol* 2014; 128: 805-820
166. Zheng LF, Song J, Fan RF, Chen CL, Ren QZ, Zhang XL, Feng XY, Zhang Y, Li LS, Zhu JX. The role of the vagal pathway and gastric dopamine in the gastroparesis of rats after a 6-hydroxydopamine microinjection in the substantia nigra. *Acta Physiol (Oxf)* 2014; 211: 434-446
167. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White Iii CL, Akiyama H, Caviness JN, Shill HA, Sabbagh MN, Walker DG. Multi-organ distribution of

phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 689-702

168. Cersosimo MG, Benarroch EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012; 46: 559-564
169. Pouclet H, Lebouvier T, Coron E, Des Varannes SB, Neunlist M, Derkinderen P. A comparison between colonic submucosa and mucosa to detect Lewy pathology in Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: e202-e205
170. Böttner M, Zorenkov D, Hellwig I, Barrenschee M, Harde J, Fricke T, Deuschl G, Egberts JH, Becker T, Fritscher-Ravens A, Arlt A, Wedel T. Expression pattern and localization of alpha-synuclein in the human enteric nervous system. *Neurobiol Dis* 2012; 48: 474-480
171. Vizcarra JA, Wilson-Perez HE, Espay AJ. The power in numbers: gut microbiota in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 296-298 [PMID: 25545262 DOI: 10.1002/mds.26116].
172. Olanow CW, Wakeman DR, Kordower JH. Peripheral alphasynuclein and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 963-966 [PMID: 25043799 DOI: 10.1002/mds.25966]
173. Friedland RP. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2015; 45: 349-362 [PMID: 25589730 DOI: 10.3233/JAD-142841]
174. Trudler D, Farfara D, Frenkel D. Toll-like receptors expression and signaling in glia cells in neuro-amyloidogenic diseases: towards future therapeutic application. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: [PMID: 20706642 DOI: 10.1155/2010/497987]
175. Béraud D, Maguire-Zeiss KA. Misfolded α -synuclein and Toll-like receptors: therapeutic targets for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18 Suppl 1: S17-S20 [PMID: 22166424 DOI: 10.1016/S1353-8020(11)70008-6]
176. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, Korecka A, Bakocevic N, Ng LG, Kundu P, Gulyás B, Halldin C, Hultenby K, Nilsson H, Hebert H, Volpe BT, Diamond B, Pettersson S. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014; 6: 263ra158 [PMID: 25411471 DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759]

177. Sui YT, Bullock KM, Erickson MA, Zhang J, Banks WA. Alpha synuclein is transported into and out of the brain by the bloodbrain barrier. *Peptides* 2014; 62: 197-202 [PMID: 25278492 DOI: 10.1016/j.peptides.2014.09.018]
178. Dobbs RJ, Charlett A, Purkiss AG, Dobbs SM, Weller C, Peterson DW. Association of circulating TNF-alpha and IL-6 with ageing and parkinsonism. *Acta Neurol Scand* 1999; 100: 34-41 [PMID: 10416510]
179. Ottman, N., Smidt, H., de Vos, W.M., and Belzer, C. (2012). The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *FrontCellInf Microbio* 2, 104
180. Li, W., Wu, X., Hu, X., Wang, T., Liang, S., Duan, Y., Jin, F., and Qin, B. (2017). Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Sci China Life Sci* 60, 1223–1233. DOI: 10.1007/s11427-016-9001-4
181. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariáz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-180 [PMID: 21508958 DOI: 10.1038/nature09944]
182. Niehaus I, Lange JH. Endotoxin: is it an environmental factor in the cause of Parkinson's disease? *Occup Environ Med* 2003; 60: 378 [PMID: 12709528]
183. Clairembault T, Kamphuis W, Leclair-Visonneau L, RolliDerkinderen M, Coron E, Neunlist M, Hol EM, Derkinderen P. Enteric GFAP expression and phosphorylation in Parkinson's disease. *J Neurochem* 2014; 130: 805-815 [PMID: 24749759 DOI: 10.1111/jnc.12742]
184. Kelly LP, Carvey PM, Keshavarzian A, Shannon KM, Shaikh M, Bakay RA, Kordower JH. Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein

expression in a mouse model of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 999-1009 [PMID: 24898698 DOI: 10.1002/mds.25736]

185. Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, Wang S, Cao XC, Yan F, Wang BM. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 102-111 [PMID: 25574083]

