



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**PARKİNSON DEMANSINDA BELLEK VE MİKROBİYOTA
İLİŞKİSİ**

TUĞÇE KAHRAMAN DEMİR

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. SÜLEYMAN YILDIRIM

İKİNCİ DANIŞMAN

Prof. Dr. LÜTFÜ HANOĞLU

İSTANBUL – 2022

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora (X)
Anabilim Dalı : Sinirbilim
Tez Sahibi : Tuğçe KAHRAMAN DEMİR
Tez Başlığı : Parkinson Demansında Bellek ile Mikrobiyota İlişkisi
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 28.07.2022

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof.Dr. Süleyman YILDIRIM

Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

İmza

Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Bahar GÜNTEKİN

İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof.Dr. Zübeyir BAYRAKTAROĞLU İstanbul Medipol Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi Enver ÇIRACI

Biruni Üniversitesi

Prof.Dr. Aysu ŞEN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../ tarih ve/..... - sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Vekili

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurullar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tuğçe Kahraman Demir

TEŞEKKÜR

Mikrobiyotaya ilgim yüksek lisans dönemimde yeşermiştir, henüz pek bir şey bilmediğim bir alanda doktora tezi yapmaya karar vermişim. Uzun emekler ile birlikte birçok değerli hocalarımdan yardım almasaydım bu tezi yapmam mümkün olmazdı. Tezimin her adımında danıştığım, yıllardır projede birlikte çalıştığım ve yönlendirmeleri sayesinde emin adımlar atabildiğim değerli hocam Prof. Dr. Süleyman YILDIRIM'a

Yüksek lisans dönemimden beri her türlü desteğini aldığım çok değerli hocam Prof. Dr. Lütfü HANOĞLU'na,

Mikrobiyota ile ilgili hem laboratuvar tecrübesi kazanmamda supervizörlük yapan, hem de sabırla her konuda danıştığım bana yol gösteren Dr. Muzaffer ARIKAN'a

Biyoistatistik analizlerinde kurtarıcımız, güler yüzlü sayın hocam Prof. Dr. Mehmet KOÇAK'a,

Her adımda bana motivasyon sağlayabilen canım arkadaşım Seçil TUNALI ASLAN'a
Bu yolda bana yoldaşlık eden eşim Emre DEMİR'e ve canım aileme teşekkür ederim.

İTHAF

Bu tez çalışmasını annem Sema KAHRAMAN'a ithaf ediyorum.



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	ii
TEŞEKKÜR	ii
İTHAF	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xii
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	6
4.1. Parkinson Hastalığı Tarihçesi	6
4.2. Epidemiyoloji.....	6
4.3. Patofizyoloji	7
4.3.1. Nöropatoloji	7
4.3.2. α - Sinüklein proteostazı	8
4.3.3. α -Sinükleinin prion benzeri yayılımı	9
4.3.4. Mitokondriyal disfonksiyon.....	9
4.3.5. Oksidatif stres	10
4.3.6. Nöroinflamasyon.....	10
4.4. Klinik Özellikler.....	10
4.4.1. Bradikinezi	11
4.4.2. Tremor.....	12
4.4.3. Rijidite.....	13

4.4.4. Postural bozukluklar	13
4.4.5. Postürel instabilite.....	13
4.4.6. Donma.....	14
4.4.7. Diğer motor anormallikler.....	15
4.4.7. Non-motor semptomlar	15
4.4.7.1 Duyum anormallikleri	16
4.4.7.2 Davranış değişiklikleri	16
4.4.7.3 Otonomik disfonksiyon.....	17
4.4.7.4 Uyku bozuklukları.....	18
4.4.7.5 Yorgunluk	19
4.4.7.6 Bilişsel bozukluklar ve demans.....	19
4.4.7.7 Parkinsonda bellek bozukluğu	20
4.5. Bağırsak Mikrobiyomu.....	20
4.5.1. Immunolojik mekanizmalar	22
4.5.1.1 Doğuştan gelen bağışıklık	22
4.5.1.2 Adaptif bağışıklık.....	22
4.5.2. Biyokimyasal mekanizmalar	23
4.5.2.1 D-laktik asit.....	23
4.5.1.2 Amonyak.....	23
4.5.1.3 Kısa zincirli yağ asitleri (SCFA).....	23
4.5.3. Nöroendokrin mekanizmaları.....	24
4.5.3.1 Enflamasyon ve bağırsak geçirgenliği	24
4.5.3.2 Gastrointestinal mikrobiyota yapısı ile Parkinson hastalığı arasındaki ilişkiler	25
4.5.3.3 Motor olmayan semptomlar ve gastrointestinal mikrobiyota	27
4.5.3.4 Mikrobiyota - nörotransmitter/nöromodülatör ilişkisi	28

4.6 İnsanlar Üzerinde Gözlemsel Çalışmalar	29
4.7 İnsanlar Üzerinde Girişimsel Çalışmalar	30
5. MATERYAL VE METOT	36
5.1. Amaç	36
5.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer.....	36
5.3. Çalışma Süresi	36
5.4. Katılımcılar.....	36
5.4.1. Dahil edilme kriterleri	37
5.4.2. Dışlanma kriterleri	37
5.5. Veri Toplama Araçları.....	37
5.5.1. Demografik verilerin kaydedilmesi.....	37
5.5.2. Değerlendirme testleri.....	37
5.5.2.1. Sözel Bellek Süreçleri Testi	37
5.5.2.2. Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası.....	38
5.5.2.3. Standardize Mini Mental Test (MMSE)	38
5.5.2.4. Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR)	39
5.5.3. Fekal örnekler.....	39
5.5.3.1. Örneklerin toplanması.....	39
5.5.3.2. DNA izolasyonu.....	40
5.5.3.3. Kütüphane oluşturma ve sekanslama	40
5.5.3.4. Fekal Mikrobiyota Analizi	40
5.6. İstatistiksel Analiz	41
6. BULGULAR	43
6.1. Demografik ve Klinik Veriler	44
6.1.1. Klinik testlerin gruplar arası karşılaştırılması	45
6.1.2. Sözel bellek süreçleri testinin gruplar arası karşılaştırılması.....	45

6.2. Biyoinformatik Analiz.....	46
6.2.1. Alfa çeşitlilik.....	46
6.2.2. Beta çeşitlilik.....	47
6.2.2.1. Cins seviyesinde beta çeşitlilik	47
6.2.2.2. ASV seviyesinde beta çeşitlilik.....	48
6.2.3. Gruplar arası Fekal mikrobiyota bulguları.....	49
6.2.3.1. Filum seviyesinde karşılaştırılması.....	50
6.2.3.2. Sınıf seviyesinde karşılaştırılması.....	52
6.2.3.3. Grup seviyesinde karşılaştırılması	53
6.2.3.4. Aile seviyesinde karşılaştırılması.....	53
6.2.3.5. Cins seviyesinde karşılaştırılması	56
6.3. Nöropsikometrik Testler İle Fekal Mikrobiyota Korelasyon Bulguları	61
6.4. Maaslin2 Sonuçları.....	62
6.4.1. ASV seviyesinde Maaslin2 sonuçları	62
6.4.2. Cins seviyesinde Maaslin2 sonuçları	63
6.5. SBST skorlarının ve bağırsak bakteri taksonlarının kanonik uygunluk analizi (CCpna)	64
6.6. PERMANOVA Metrik analizleri	65
6.7. Regresyon Analizi Bulguları	67
6.7.1. SBST öğrenme için modelleme	67
6.7.2. SBST Toplam Hatırlama için modelleme	70
6.7.3. SBST Kendiliğinden geri getirme için modelleme	72
6.7.4. SBST Tanıma için modelleme	73
6.7.5. MMSE için modelleme	76
7. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	78
8. KAYNAKLAR	87

9. EKLER.....	108
10. ETİK KURUL ONAYI.....	124
11. ÖZGEÇMİŞ.....	126



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

- 5-HT:** 5-Hydroxy- L –tryptophan / 5-hidroksitriptofan
- AD:** Alzheimer Hastalığı
- ASV:** Amplicon Sequence Variant / Amplikon Dizi Varyantı
- CDR:** Clinical Dementia Rating / Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği
- CNS / MSS:** Central Nervous System / Merkezi Sinir Sistemi
- COMT:** Katekol-O-metiltransferaz
- GABA:** Gama aminobütirik asit (GABA) / γ -aminobütirik asit
- GDS:** Geriatrik Depresyon Skalası
- GF:** Germ Free / Mikropsuz
- GM:** Gastrointestinal Mikrobiyota
- HDAC:** Histon Deasetilasyonu
- HPA:** hypothalamic-pituitary-adrenal axis / Hipotalamik Hipofiz Adrenal
- HYE:** Hoehn Yahr Evrelemesi
- LPS:** Lipopolisakkarit
- MCI:** Mild Cognitive Impairment / Hafif Bilişsel Bozukluk
- MMSE:** Mini Mental State Examination / Mini Mental Test
- NMDAR:** N-methyl-D-aspartate reseptör
- OTU:** Operatioal Taxonomic Unit / Operasyonel taksonomik birim
- PH:** Parkinson Hastalığı
- PHD:** Parkinson Demansı
- RBD:** REM Behavioral Disease / REM Uyku Davranış Bozukluğu
- SBST:** Sözel Bellek Süreçleri Testi
- SCFA:** Kısa Zincirli Yağ Asidi
- UPDRS / BPHDÖ:** Unified Parkinson Disease Rating Scale / Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1 Bellek ile bağırsak ilişkisi.....	33
Şekil 6.1 Katılımcı sayıları ve analize dahil edilen katılımcıların gruplara göre dağılımları.	43
Şekil 6.2 Alfa çeşitlilik, sırasıyla Chao1, Shannon ve Simpson indeksleri ile gösterilmiştir. p: 0.0049128; [ANOVA] F: 5.5838.....	47
Şekil 6.3 Cins seviyesinde Beta Çeşitlilik. Bray-Curtis İndeksi, PCoA (Temel koordinat analizi) Permutasyonel ANOVA (PERMANOVA) F-değeri: 3.4261; R-squared: 0.059146; p < 0.002.....	47
Şekil 6.4 ASV Seviyesinde Beta çeşitlilik. Bray-Curtis İndeksi, PCoA (Temel koordinat analizi), Permutasyonel ANOVA (PERMANOVA): F-değeri: 1.6164; R-squared: 0.028805; p< 0.002.....	48
Şekil 6.5 Filum seviyesinde gruplardaki yüzdelik oranları. Her filum farklı renklerle ifade edilmiştir.	49
Şekil 6.6 Aile seviyesinde gruplardaki yüzdelik oranları. Her aile farklı renklerle ifade edilmiştir.	50
Şekil 6.7 Linear Discriminant Analysis (LDA) Effect Size (LEfSe), Bakteri Filumu gruplar arası karşılaştırılması.	51
Şekil 6.8 DESeq2 analizi, Negatif binomiyal Wald testi. Filum seviyesinde gruplar arası anlamlı farklı bulunan bakteri filumları (q<0,05).....	52
Şekil 6.9 Linear Discriminant Analysis (LDA) Effect Size (LEfSe), Bakteri Ailesi gruplar arası karşılaştırılması.	53
Şekil 6.10 DESeq2 analizi, Negatif binomiyal Wald testi. Aile seviyesinde gruplar arası anlamlı farklı bulunan bakteri aileleri (q<0,05).....	56
Şekil 6.11 Linear Discriminant Analysis (LDA) Effect Size (LEfSe), Bakteri Cinsi gruplar arası karşılaştırılması.	57
Şekil 6.12 DESeq2 analizi, Negatif binomiyal Wald testi. Cins seviyesinde gruplar arası anlamlı farklı bulunan bakteri cinsleri (q<0,05).....	61
Şekil 6.13 OTU'lar (sağda) ve klinik değişkenler (altta) arasındaki ikili korelasyonları gösteren, ilk iki sPLS boyutunun kümelenmiş görüntü haritası (CIM).	62

Şekil 6.14 ASV seviyesinde Maaslin2 sonuçları	63
Şekil 6.15 Cins seviyesinde Maaslin2 sonuçları	64
Şekil 6.16 PH hastalarında ve sağlıklı kontrollerde SBST skorlarının ve bağırsak bakteri taksonlarının kanonik uygunluk analizi (CCpnA)	65



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 4.1 Mikrobiyota - nörotransmitter/nöromodülatör ilişkisi	29
Tablo 6.1 Parkinson demografik ve klinik verileri. klinik demans derecelendirme ölçeği (CDR), geriatrik depresyon ölçeği ve mini mental test (MMSE) ve SBST bulguları. (ANOVA Analizi)	45
Tablo 6.2 Linear Discriminant Analysis (LDA) Effect Size (LEfSe), bakteri filumu gruplar arası karşılaştırılması.($p < 0.05$ FDR ayarlı)	51
Tablo 6.3 Linear Discriminant Analysis (LDA) Effect Size (LEfSe), bakteri ailesi gruplar arası karşılaştırılması (P < 0.05 FDR-ayarlı, AİLE Seviyesi).	54
Tablo 6.4 Linear Discriminant Analysis (LDA) Effect Size (LEfSe), bakteri cinsi gruplar arası karşılaştırılması (P < 0.05 FDR-ayarlı, Cins Seviyesi).....	57
Tablo 6.5 Unifrac uzaklık metriği	66
Tablo 6.6 Manhattan uzaklık metriği	66
Tablo 6.7 Bray uzaklık metriği.....	66
Tablo 6.8 Kontrol değişkenlerinin anlamlılığı	67
Tablo 6.9 SBST-Öğrenme puanı ile ilgili olarak 197 OTU'dan 12'si çalışma kolu ile anlamlı ilişki içerisindedir.....	67
Tablo 6.10 SBST-Öğrenme puanını tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip OTU'lar.....	67
Tablo 6.11 Grup*OTU etkileşimi göz ardı edildiğinde, sadece OTU'nun etkisini gösteren ASV'ler.....	68
Tablo 6.12 SBST-Öğrenme puanı ile ilişkili bakteri cinsleri:.....	69
Tablo 6.13 SBST-Öğrenme puanı'nı tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip bakteri cinsleri:.....	69
Tablo 6.14 Toplam_Hatırlama ile ilgili 197 OTU için sonuçlar:.....	70
Tablo 6.15 SBST-Toplam Hatırlama puanını tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip otu'lar.	70
Tablo 6.16 Grup etkileşimlerini yok saydığımızda SBST-Toplam Hatırlama puanı ile ilgili elde edilen OTU'lar.	71
Tablo 6.17 Toplam Hatırlama puanı ile ilgili bakteri cinsleri.	71

Tablo 6.18 SBST-Toplam Hatırlama puanını tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip bakteri cinsleri.	71
Tablo 6.19 SBST Kendiliğinden geri getirme puanı ile ilişkili OTU'lar	72
Tablo 6.20 SBST Kendiliğinden geri getirme puanını tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip OTU'lar.	72
Tablo 6.21 SBST Kendiliğinden geri getirme puanı ile ilgili bakteri cinsleri.....	72
Tablo 6.22 SBST Kendiliğinden geri getirme puanını tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip bakteri cinsleri.	73
Tablo 6.23 Sadece SBST tanıma puanında ilaç değişkenleri anlamlılık gösterdi.	73
Tablo 6. 24 SBST Tanıma puanı ile ilgili 197 OTU için sonuçlar:.....	73
Tablo 6.25 SBST Tanıma puanını tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip OTU'lar.....	74
Tablo 6.26 Grup etkileşimlerini yok saydığımızda SBST Tanıma puanı ile ilgili elde edilen OTU'lar.	75
Tablo 6.27 SBST Tanıma puanı ile ilgili bakteri cinsleri.....	75
Tablo 6.28 SBST Tanıma puanını tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip bakteri cinsleri.	75
Tablo 6.29 MMSE puanı ile ilgili 197 OTU için sonuçlar:.....	76
Tablo 6.30 MMSE puanını tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip OTU'lar.	76
Tablo 6.31 Grup etkileşimlerini yok saydığımızda MMSE puanı ile ilgili elde edilen OTU'lar.	76
Tablo 6. 32 MMSE puanı ile ilgili bakteri cinsleri.....	76
Tablo 6. 33 MMSE puanını tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip bakteri cinsleri.	77

1. ÖZET

PARKİNSON DEMANSINDA BELLEK VE MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

Parkinson hastalığı (PH) her 1000 kişide 1-2 görülen en yaygın 2. Nörodejeneratif hastalıktır. Non-motor semptomlar hastaların %80'den fazlasını etkilemesiyle hastalığın yaşam kalitesinde motor semptomlara kıyasla daha büyük önem taşımaktadır. Özellikle bilişsel bozukluk, hasta ve hasta yakınlarına etkisin büyük olması ve erken mortalitede risk faktörü olması sebebiyle kritiktir. PH'de mikrobiyota profilini geniş çerçevede gösteren çalışmalar kısıtlıdır, mikrobiyotanın bellek performansı üzerine ilişkisini inceleyen araştırma ise henüz bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasında Parkinsonyen demans ve hafif bilişsel bozuklukta mikrobiyotada izlenen özelliklerin bellek ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmamıza 111 katılımcı dahil edildi, bunların 46'sı Parkinsonyen Demans, 41'i Parkinsonyel Hafif Bilişsel Bozukluk ve 24'ü sağlıklı kontrollerden oluşmaktaydı. Katılımcılardan fekal örnek alınarak -80 °C'de analize kadar bekletildi. Tüm katılımcıların bellek değerlendirmesinde verbal bellek testi olan Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) uygulandı. Klinik değerlendirmeler CDR, motor değerlendirmeler ise HYE ve BPHDÖ testleri ile yapıldı. Tüm klinik testler gruplar arası anlamlı farklı bulundu. Fekal mikrobiyota analizinde birçok bakteri her seviyede ayrışma gösterdi. Filum seviyesinde *Actinobacteria* özellikle demans grubunda artmıştı. Isı tablolarında *Ruminococcaceae* ailesine ait birçok ASV SBST kendiliğinden geri getirme puanı ile pozitif korele bulunurken, *Lachnospiraceae* bakteri ailesine ait birçok ASV SBST alt testleri ve MMSE testi ile, özellikle SBST toplam hatırlama puanı ile güçlü pozitif korelasyon gösterdi. *Bacteroidaceae* ve *Enterobacteriaceae* ailelerine ait ASV'ler ise tüm bu testlerle negatif ilişki içerisinde bulundu. Yapılan birçok analizde *Feacalibacterium*, *Lachnoclostridium*, *Anaerostipes* ve *Agathobacter* gibi birçoğu SCFA üreten bazı bakteriler birden fazla analizde bellek ile ilişkileri ortak olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak, bu bulgular PH'de mikrobiyotanın belleğe etki edebileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Sözcükler: Parkinson Hastalığı, Bellek, Mikrobiyota, Sözel Bellek Süreçleri Testi

2. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF MEMORY AND MICROBIOTA IN PARKINSON'S DEMENTIA

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease, occurring 1-2 in every 1000 people. Since non-motor symptoms affect more than 80% of patients, they are of greater importance in the quality of life of the disease compared to motor symptoms. Cognitive impairment is especially critical as it has a large impact on patients and their relatives and is a risk factor for early mortality. Studies showing the microbiota profile in PD in a broad framework are limited, and there is no research examining the relationship of microbiota on memory performance yet. In this thesis, it was aimed to investigate the relationship between memory and microbiota features in Parkinson's dementia and mild cognitive impairment. Our study included 111 participants, of whom 46 were Parkinson's Dementia, 41 Parkinson's Mild Cognitive Disorder, and 24 healthy controls. Fecal samples were taken from the participants and kept at -80 °C until analysis. Verbal Memory Processes Test (SBST), which is a verbal memory test, was used in the memory evaluation of all participants. Clinical evaluations were made with CDR, motor evaluations were made with HYE and BPHDS tests. All clinical tests were found to be significantly different between groups. In the fecal microbiota analysis, many bacteria showed degradation at all levels. *Actinobacteria* was increased at the phylum level, especially in the dementia group. While many ASV belonging to the *Ruminococcaceae* family were positively correlated with the SBST spontaneous retrieval scores in the temperature tables, many ASVs belonging to the *Lachnospiraceae* family of bacteria showed a strong positive correlation with the SBST subtests and the MMSE test, especially with the SBST total recall score. ASVs belonging to the *Bacteroidaceae* and *Enterobacteriaceae* families were negatively correlated with all these tests. In many analyzes, some bacteria, most of which produce SCFA, such as *Feacalibacterium*, *Lachnoclostridium*, *Anaerostipes* and *Agathobacter*, were found to be associated with memory in more than one analysis. In conclusion, these findings suggested that the microbiota may affect memory in PD.

Key Words: Parkinson's Disease, Memory, Microbiota, Verbal Memory Processes Test

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH) her 1000 kişide 1-2 görülen en yaygın 2. Nörodejeneratif hastalıktır (1). Dünyada 7 ila 10 milyon arası insan PH'den müzardir (2). Yaşlı popülasyonun artmasıyla bu sayının 2030 yıllarında iki katına çıkması beklenmektedir (3). Çalışmalar PH'nin prognozunu hastalığın motor semptomların ortaya çıkmasından yıllar önce başladığını göstermiştir. PH'de non-motor semptomlar arasında; demans, depresyon, apati, psikoz, uyku bozuklukları, duyuşsal bozuklukları (ağrı, koku duyuşu kaybı) ve gastrointestinal bozukluklar sayılabilir. Non-motor semptomlar hastaların %80'den fazlasını etkilemesiyle hastalığın yaşam kalitesinde motor semptomlara kıyasla daha büyük önem taşımaktadır (4). Özellikle bilişsel bozukluk, hasta ve hasta yakınlarına etkisinin büyük olması ve erken mortalitede risk faktörü olması sebebiyle kritiktir.

PH'de bilişsel bozukluğun mekanizması kısmen anlaşılabilmiştir. Sadece dopaminerjik değil bazal önbeinde kolinerjik nöronların da atrofiye uğraması bilişsel bozukluğa sebep olmaktadır. Benzer şekilde nöradrenerjik (locus ceruleus) ve serotonerjik (raphe nuclei) nukleusların etkilenmesiyle erken dönemde dikkat ve vijilansın bozulduğu düşünülmektedir (5). Korteks ve önbeinde ise serotonin ve noradrenalin konsantrasyonları azalmaktadır. PH'nin nörokimyasal temeli karmaşıktır ve henüz tam anlaşılabilmiş değildir. Dopamin eksikliğinin yönetici işlev bozukluğuna, kolinerjik yetersizliğin amneziye, noradrenalin ve serotonin eksikliklerinin ise dikkat dalgalanmaları ve duygudurum değişikliklerine sebep olduğu düşünülmektedir (6). İlginç olarak, ortaya çıkan yeni hipotezler, çalışma belleği ve yürütücü işlevler gibi frontal lob semptomlarının hafif ve zaman içinde stabil hale gelebildiğini, verbal bellek (gecikmeli hatırlama) ve viziyoşpasyal işlevler gibi posterior kortikal semptomların ise hızlı demans gelişiminin habercisi olabildiğini ortaya koymaktadır (7). PH'de erken dönemde bellek, yürütücü işlev bozuklukları, dikkat, viziyoşpasyal algısal işlevler etkilenir (8). Tüm bu çalışmalar, hayat kalitesi üzerine olumsuz etkileri ve hastalığın prognozuna öngörü sağladığı düşünülmesi ile PH'de bellek bozukluğunun önemini ortaya koymaktadır.

PK'de non-motor semptomlar üzerine yapılan mikrobiyota çalışmaları çok azdır. MDS-UPDRS (Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği) ölçeğinin 1.

Kısmı ile değerlendirme yapan bir çalışmada; *Anaerotruncus*, *Akkermansia* ve sınıflandırılmamış birçok bakteri PH'de non-motor semptomlarla ilişkilendirilmiştir. *Anaerontucus spp.* ise PH'de depresyon ile ilişkilendirilmiştir (9). Bir başka çalışmada, orta derecede depresyon bulunan hastalarda, depresyonu olmayan ve hafif derece depresyonu olan hastalara kıyasla *Christensenella minuta*, *Clostridium disporicum* ve *Oscillibacter valericigenes* daha yüksek yoğunlukta bulunmuştur. Aynı çalışmada, *Clostridium clariflavum* ise anksiyete ile ilişkilendirilmiştir (10). *Butyricoccus* ve *Clostridium XIVb* ise PK'de bilişsel fonksiyonların değişimiyle arttığı görülen bakterilerdir (11).

Öğrenme ve bellek ile alakalı nörotransmitterlerin (GABA, serotonin, nörepinefrin, asetilkolin) *Bacillus*, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* tarafından sentezlendikleri bilinmektedir (12). Mikropsuz ortamda yetişen (Germ-Free/GF) hayvanlarda non-spasyal ve çalışma bellekleri nokсандır ve hipokampal BDNF seviyeleri azalmıştır. GF fareler ayrıca kolonileştirilmiş hayvanlara kıyasla, non-spasyal bellek konsolidasyonunda önemli olan c-Fos ekspresyonunda da düşüş göstermiştir (13). Bir başka çalışmada C rodentiumla enfekte edilen farelerde yine hipokampal BDNF (Beyin kaynaklı nörotrofik faktör) azalmasıyla ilişkili bellek etkilenmiştir. Bu çalışmalar mikropların hipokampusla ilgili bellekte kritik role sahip olduğunu göstermektedir (13). Bir başka çalışmada, FOS (flukto-oligosakkarit) ve GOS (galakto-oligosakkarit) prebiyotikleri verilen hayvanlarda hipokampusta nörotransmitter ve nöromodülatör ekspresyonlarının arttığı bildirilmiştir (14). Bazı araştırmalarda, kısa zincirli yağ asitlerinden olan butiratın hipokampal BDNF ekspresyonu artırdığını gösterilmiştir. Bu etki enflamatuvar etkiden bağımsızdır ve GIS nörotransmitterleri, vagal sinir ve sempatik sistem ile ilişkilendirilmiştir (15). Hayvanlar üzerinde yapılan diyet çalışmalarda ise et ağırlıklı beslenen farelerde çalışma belleği ve örtük bellek performanslarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (16). Bir başka çalışmada ise diyet kaynaklı disbiyozun nöronlarda uzun süreli sinaptik potansiyasyonu, sinaptik plastisiteyi ve belleği etkilediği gösterilmiştir (17). Hidrojen sülfid (H_2S) üreten Sulfate indirgeyici bakterilerin ise normal fizyolojik konsantrasyonlarda bulunması PH ve AD gibi nörolojik hastalıkların oluşmasında koruyucu etki sağlarken, yüksek seviyelerde bulunması öğrenme ve bellek üzerinde

yıkıcı etki yaptığı ortaya konmuştur (18). Bu nedenle, mikroplar hafızanın gelişimi ve bellek depolarının korunmasında önemli role sahiptir.

Demans üzerine bugüne kadar yapılmış geniş kapsamlı mikrobiyota çalışmaları azdır. Bir çalışmada amyloid-pozitif grupta *Eschericia/Shigella* yüksek, *Eubacterium rectale* ise düşük miktarda bulunmuştur (19). AD ile yapılan bir çalışmada ise *Firmicutes* ve *Bifidobacteria* düşük, *Bakteriodes* yüksek miktarlarda bulunmuştur (20). Parkinson demansı (PHD) ile yapılan bir çalışmada ise *Bifidobacterium*, *Butyricococcus* ve *Clostridium XIVb* varlığının bilişsel bozukluk ile negatif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur (21). PHD klinik çalışmaları çoğunlukla küçük gruplar üzerinde yapılmıştır ve geniş kapsamlı gastrointestinal system mikrobiyotası (GISM) kompozisyonu profilleyen çalışmalar kısıtlıdır (12).

PHD’de mikrobiyata profilini geniş çerçevede gösteren çalışmalar kısıtlıdır, mikrobiyotanın bellek performansı üzerine ilişkisini inceleyen araştırma ise henüz bulunmamaktadır. PH’de öncelikli anti-parkinsoniyen ilaç olarak kullanılan Levodopa semptomatik etkileri hafifletse de nörodejenerasyonun durdurulmasında ve non-motor semptomların iyileştirilmesinde etkisizdir (22). Bu yüzden Parkinson demansında mikrobiyota profillerinin incelenmesi parkinsonun karmaşık yapısının anlaşılmasına ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine fayda sağlayacaktır.

Bu tez çalışmasının amacı, Parkinsoniyel demans ve hafif bilişsel bozuklukta mikrobiyotada izlenen özelliklerin bellek ile ilişkisinin araştırılmasıdır. Araştırma, PHD mikrobiyota ve bellek profil ilişkisi ile ilgili yapılan ilk çalışma olması sebebiyle bundan sonra yapılacak çalışmalar için dayanak oluşturacaktır. Bu çalışma PHD’nin karmaşık biyolojisinin anlaşılmasına katkı sunabilir ve bu sayede erken tanı ya da yeni terapötik tedavilerin tespitine zemin hazırlayabilir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Parkinson Hastalığı Tarihçesi

James Parkinson, 1817'deki "Titreyen felç üzerine bir makale" de ilk olarak daha sonra adını taşıyacak olan klinik sendromu tanımlamıştır. Aradan 100 yıldan uzun süre geçtikten sonra (1919), Parkinsonlu hastalarda substantia nigra'da hücre kaybının olduğu farkedilmiştir. (23)

4.2. Epidemiyoloji

Parkinson hastalığı her 1000 kişide 1-2 görülen en yaygın Nörodejeneratif hastalıktır. (1). 60 yaşın üzerindeki kişilerde yaklaşık %1'i olduğu tahmin edilmektedir. Dünyada 7 ila 10 milyon arası insan PH'den muzdariptir (2). Yaşlı popülasyonun artmasıyla bu sayının 2030 yıllarında iki katına çıkması beklenmektedir (3).

Endüstrileşmiş ülkelerde PH prevalansının nüfusun % 3'üne yakını ve 60 yaş üzerindeki kişilerde yaklaşık % 1'i olduğu tahmin edilmektedir (24). PH prevalansındaki kültürler arası farklılıklar, etiyolojik olarak çevresel veya genetik dağılımdaki çeşitlilikten kaynaklanabilmektedir (25).

Parkinson hastalığı, çoğu popülasyonda erkeklerde kadınlardan iki kat daha yaygındır, ancak Japonya'dan bir çalışma da dahil olmak üzere birkaç popülasyonda hiçbir fark gözlenmemiştir. Kadın cinsiyet hormonlarının koruyucu etkisi, cinsiyetle ilişkili genetik bir mekanizma veya çevresel risk faktörlerine maruz kalmadaki cinsiyete özgü farklılıklar ile açıklanabilir (26).

Sadece metodolojik olarak farklı birkaç çalışma, PH'nin ortaya çıkmasıyla ilişkili olarak etnik köken konusunu ele almıştır. PH, siyahilerde ve Asyalılarda beyazlardan daha az yaygın olabilmektedir, ancak sonuçlar çelişkilidir ve bildirilen farklılıkların, etnik gruplar arasındaki PH prevalansındaki farklılıklardan ziyade yanıt oranları ve sağkalım gibi farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. (27)

Hawaii'de yaşıyan Japon ve Okinawan kökenli erkeklerde Japonya'da yaşıyan erkeklerden daha fazla görülme sıklığı çevresel faktörlerin rol oynadığını desteklemektedir (28). Gen çevre etkileşimleri, sporadik Parkinson hastalığı riskini değiştirdiği çalışmalarla gösterilmiştir. Örneğin, pestisitler ve travmatik beyin hasarı gibi belirli çevresel faktörlere maruz kalan bireylerde PH görülme sıklığı önemli ölçüde daha fazla ve sigara içenler veya kafein kullananlarda daha düşüktür. (29)

4.3. Patofizyoloji

4.3.1. Nöropatoloji

PH, substantia nigra'nın belirli bölgelerdeki nöron kaybı ve hücre içi protein (α - sinüklein) birikimi ile karakterizedir. Substantia nigra'daki pigmentli dopaminerjik nöronların kaybı ve nöronlarda α - sinüklein birikimi idiyopatik Parkinson hastalığının teşhisinde gerekli iki nöropatolojidir. (30)

PH beyinde yaygın atrofi ile karakterize değildir, bunun yerine nöronal dejenerasyon, belirli beyin bölgelerinde, belirli nöron türlerinde ortaya çıkar. Erken evrede, dopaminerjik nöronların kaybı, ventrolateral substantia nigra ile sınırlıdır, diğer orta beyin dopaminerjik nöronlar göreceli korunmuştur, ancak son evrede yaygın hale gelmektedir (31) (32)

Hastalığın erken döneminde dopaminerjik nöronların kaybı, bu bölgedeki dejenerasyonun motor semptomların başlangıcından önce başladığını düşündürmekte ve son zamanlarda yapılan çalışmalar ile desteklenmektedir (33) (34).

PH'ye özgü olan diğer nöropatoloji ise birkaç farklı beyin bölgesinde belirli nöronların sitoplazmasında α -sinükleinin anormal birikmesidir (35).

α - sinüklein kümelenmesi ile oluşan Lewy cisimcikleri, yüzyıldan daha uzun bir süre önce tanımlanan ilk cisimciklerdir. Histopatolojik yöntemlerin geliştirilmesiyle, daha fazla α -sinüklein kümeleri tanımlanmıştır. Lewy patolojisi başlangıçta kolinerjik ve monoaminerjik beyin sapı nöronlarında ve koku alma sistemindeki nöronlarda ortaya çıkar, ancak hastalık ilerlemesi ile limbik ve neokortikal beyin bölgelerinde de görülür. (34)

Parkinson hastalığının kalıtsal formları tüm vakaların sadece % 5-10'unu oluşturmaya rağmen, PH nöropatolojisinin altında yatan mekanizmaların anlaşılmasında önemli ipuçları sağlamıştır. PH ile ilişkili genler tarafından kodlanan proteinlerden bazıları, müdahale edildiğinde sporadik PH'ye benzeyen nöropatolojinin tetiklendiği bir dizi moleküler yolak ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, geniş genom çalışmaları, bu genlerin bazılarının sporadik PH'de de etkilendiğini doğrulamaktadır. α -sinüklein proteostazı, mitokondriyal fonksiyon, oksidatif stres, kalsiyum homeostazı, aksonal taşıma ve nöroinflamasyon bu yollardan bazılarıdır. (36)

4.3.2. α - Sinüklein proteostazı

Yaygın α - sinükleinden oluşan intranöronal protein kümeleri, PH'li tüm hastalarda bulunur. PH'nin kalıtsal formlarına neden olan α - sinükleini kodlayan gen SNCA nokta mutasyonları, α - sinükleinin Parkinson hastalığında anahtar bir rol oynadığını desteklemektedir. Benzer şekilde, sporadik PH riskini etkileyen ve α -sinükleinin artan ekspresyon seviyeleri ile ilgili SNCA lokusuyla ilişkili tek nükleotitli polimorfizm ortaya çıkarılmıştır. (36)

140 amino asitlik α - sinüklein proteininin fizyolojik işlevi tam olarak anlaşılmış değildir, ancak sitozolde, mitokondri ve çekirdekte de meydana geldiği düşünülmektedir ve muhtemelen sinaptik vezikül dinamiklerinde, mitokondriyal fonksiyonda, hücre içi trafikte rol oynamaktadır. (37)

α -Sinüklein, çözünür α -sinüklein monomerleri başlangıçta oligomerleri oluşturur, daha sonra aşamalı olarak birleşerek büyük, çözünmeyen α - sinüklein fibrilleri (Lewy patolojisini oluşturan agregatlar) oluşturur ve bu süreç sırasında nörotoksik özellikler kazanır (38).

α - sinükleinin agregasyonunun altında yatan sebepler çok yönlü olabilir, örneğin, proteinin aşırı üretimi, yanlış katlanma ve oligomerizasyonu artıran mutasyonlar veya doğal bozunma ile moleküler yollarda oluşan bozukluklar olabilir (39). Yaşlanan beyindeki proteolitik savunma mekanizmalarında, yaşa bağlı düşüş, α -sinüklein birikiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. (40)

4.3.3. α -Sinükleinin prion benzeri yayılımı

α -sinükleinin kümeleri ile ilgili ek bir mekanizma yakın zamanda önerilmiştir. α -sinükleinin için prion benzeri hipotez, bir nöronda α -sinükleinin kümeleri oluştuğunda, bunların akson aracılığı ile diğer beyin bölgelerine taşınabileceğini, hücre dışı boşluğa bırakılabileceğini, içeri girdikten sonra komşu nöronlar tarafından alınabileceğini öne sürer (41).

Hücre kültürü çalışmaları, LAS bozulmasının eksozomlar yoluyla hücre dışı boşluğa α -sinükleinin salgılanmasının artmasına yol açtığını ve endositozun hücre dışı α -sinükleinin alımında anahtar rol oynadığını göstermiştir (42).

Bu nedenle, başlangıçta az sayıda hücrede α -sinükleinin yanlış katlanması, hasarı takip eden yıllar boyunca α -sinükleinin kümelerinin aşamalı olarak beyinde yayılım göstermesine sebep olabilir. Bu, Braak ve ark. (35) tarafından önerilmiştir. Ek olarak, bu model, α -sinükleinin agregasyonunun ilk bölgelerinin, prodromal Parkinson hastalığı ile ilişkili belirti ve semptomların (örneğin, anosmi ve kabızlık) altında yatan bağırsak enterik sınırları ve olfaktör bulbu olabileceği fikrini desteklemektedir (43)

4.3.4. Mitokondriyal disfonksiyon

Çalışmalar, mitokondriyal disfonksiyonun Parkinson hastalığının patogeneğinde anahtar rol oynadığını düşündürmüştür. Ortaya çıkan tabloda, α -sinükleinin agregasyonu ve mitokondriyal disfonksiyon birbirini şiddetlendiren bir kısır döngü oluşturur. (44)

Parkinson hastalığı ile ilişkili genler tarafından kodlanan proteinler tarafından yönetilen moleküler yolların anlaşılmasındaki son gelişmeler, mitokondriyal yetmezliğin hastalık sürecinde önemli bir rol oynadığını düşündürmüştür. Örneğin, LRRK2 mutasyonları sadece otofajideki değişikliklerle değil aynı zamanda mitokondriyal bozukluklarla da ilişkilidir (45).

Ayrıca, otozomal resesif Parkinson hastalığı genleri olan PARK2 ve PINK1 tarafından kodlanan proteinler, mitofaji yoluyla hasarlı mitokondrilerin temizlenmesinde işbirliği yapar (46). MIRO'nun (organeli mikrotübül motorlarına bağlayan dış mitokondriyal zarındaki bir protein) bozulmuş bozunması, hasarlı

mitokondrinin kusurlu temizlenmesinde rol oynuyor gibi görünmektedir. Kalıtsal veya sporadik Parkinson hastalığı olan hastalardan alınan indüklenmiş pluripotent kök hücrelerden türetilen nöronlarda, MIRO'nun bozulması azalır ve sonuç olarak, mitofaji verimsizdir, bu da sonuçta enerji yetmezliğine yol açabilir (47)

4.3.5. Oksidatif stres

Parkinson hastalığı olan hastaların beyin dokusunda mitokondriyal disfonksiyonun bir sonucu olarak oksidatif stresin arttığına dair kanıtlar mevcuttur (48) ancak nöronların ölümü sırasında erken mi yoksa geç mi ortaya çıktığı tartışmalıdır. Erken başlangıçlı otozomal resesif Parkinson hastalığına neden olduğu varsayılan bir antioksidanı kodlayan DJ1'deki (PARK7 olarak da bilinir) mutasyonlar (49), artan hücrel oksidatif stres ile ilişkilidir (50). Farelerde Dj1'in nakavt edilmesi, stresli nigral dopaminerjik nöronlarda artan protein oksidasyonu ile sonuçlanır (51).

4.3.6. Nöroinflamasyon

Çok sayıda postmortem, nörogörüntüleme ve sıvı biyobelirteç çalışması, nöroinflamasyonun Parkinson hastalığının göze çarpan bir özelliği olduğunu göstermektedir (52). Belki ilk tetikleyici olmasa da, nöroinflamasyon muhtemelen patogeneze önemli bir katkıda bulunmaktadır. (53)

4.4. Klinik Özellikler

PH'nin dört temel özelliği vardır: Bunlar, istirahat tremoru, Rijidite, Akinezi (veya bradikinezi) ve Postural instabilitedir. Ek olarak, en yaygın formu PH olmak üzere, parkinsonizmin klasik özellikleri arasında öne eğik postür ve donma (motor bloklar) yer almaktadır. Parkinson hastalığından etkilenenlerin farklı profilleri ve yaşam tarzları nedeniyle, motor ve motor olmayan bozukluklar her hastanın ihtiyaçları ve hedefleri bağlamında değerlendirilmelidir (54).

Parkinson hastalarında motor bozukluk ve engellilik halinin değerlendirilmesi için bir dizi derecelendirme ölçeği kullanılmaktadır.

Hoehn ve Yahr ölçeği yaygın olarak hasta gruplarını karşılaştırmak ve evre 0'dan (hastalık belirtisi yok) evre 5'e (desteklenmedikçe tekerlekli sandalyeye bağlı veya

yatağa bağlı) kadar hastalık ilerlemesinin kapsamlı bir değerlendirmesini sağlamak için kullanılır. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme skalası (UPDRS), engellilik ve bozulmayı değerlendirmek için en iyi oluşturulmuş skaladır (55). PH'nin ilerlemesini izlemek için UPDRS'yi kullanan çalışmalar, PH'nin seyirinin lineer olmadığını ve hastalığın erken evresinde ve postural instabilite yürüme zorluğu (PIYZ) olan hastalarda bozulma oranının değişken ve daha hızlı olduğunu göstermektedir (56).

4.4.1. Bradikinezi

Bradikinezi, hareketin yavaşlığını ifade eder ve PH'nin en karakteristik klinik özelliğidir, ancak depresyon dahil diğer bozukluklarda da görülebilir. Bradikinezi, bazal ganglion bozukluklarının bir özelliğidir ve hareketi planlama, başlatma ve yürütme görevleri yerine getirme ile ilgili zorlukları kapsar (34).

Genellikle günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmede yavaşlık ve yavaş hareket ve tepki sürelerin uzaması ile kendini gösterir (35) (36).

Hastalar, ince motor kontrolü gerektiren görevlerle ilgili zorluklar yaşar. (örneğin, düğme ilikleme, mutfak eşyaları kullanma gibi). Bradikinezinin diğer belirtileri arasında spontan hareketler ve el kol hareketi kaybı, bozulmuş yutma nedeniyle tükürük akması (37) monotonik ve hipofonik dizartri, yüz ifadesi kaybı (hipomimi), azalmış göz kırpma ve yürürken kol salınımında azalma yer alır. Bradikinezinin PH'nin en kolay tanımlanabilen semptomlarından biri olduğu göz önüne alındığında, herhangi bir resmi nörolojik muayeneden önce belirgin hale gelebilir.

Diğer parkinson semptomlarında olduğu gibi bradikinezi de hastanın duygusal durumuna bağlıdır. Örneğin, heyecanlanan hareketsiz hastalar, bir topu yakalamak gibi hızlı hareketler yapabilir. Bu fenomen (kinesia paradoxa), PH'li hastaların sağlam motor programlarına sahip olduklarını, ancak yüksek ses, marş müziği veya bir engelin üzerinden geçmelerini gerektiren görsel bir işaret gibi harici bir tetikleyici olmadan bunlara erişmekte zorlandıklarını düşündürmektedir. Bradikinezinin patofizyolojisi iyi tanımlanmamış olsa da, dopamin eksikliğinin derecesi ile en iyi korelasyon gösteren kardinal PH özelliğidir (57). Bu, Parkinsonizmli yaşlı hastalarda

PH tanısından bağımsız olarak nigrada azalmış nöronal yoğunluğun gözlemlenmesiyle desteklenmektedir (58).

Ek olarak, PH'li hastalarda pozitron emisyon tomografisi, striatum ve akumbens kaudat kompleksindeki azalmış 18F-florodopa alımının bradikinezinin derecesi ile orantılı olduğunu göstermiştir (59).

Bradikinezinin, azalmış dopaminerjik fonksiyon sebebiyle motor korteks aktivitesindeki bozulmanın sonucu olduğu varsayılmaktadır (59).

Anatomik olarak, açığın putamen ve globus pallidusta lokalize olduğu ve hareketin başlangıcında üretilen kas kuvvetinde bir azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Elektromiyografik kayıtların analizi, bradikinezili hastaların, büyük hızlı hareketleri başlatmak ve sürdürmek için yeterli gücü sağlamadığını, uygun kaslara enerji veremediğini göstermiştir (60).

4.4.2. Tremor

İstirahat tremoru, Parkinson hastalığının en yaygın ve kolayca tanınan semptomudur. Tremor tek taraflıdır, 4 ila 6 Hz arasında bir frekansta meydana gelir ve ekstremitenin distal kısmında belirgindir. El tremoru, bir elden diğerine yayılan supinasyon-pronasyon ("pill-rolling") titremeleri olarak tanımlanır. PH'li hastalarda istirahat tremoru dudakları, çeneyi ve bacakları tutabilir, ancak esansiyel tremorun aksine nadiren boyun/baş veya sesi içerir. Karakteristik olarak, dinlenme tremoru hareketle ve uyku sırasında kaybolur. Bazı hastalar ayrıca, görünür bir tremor ile ilişkili olmayan bir "iç" sarsıntı bildirmektedir (61) PH'de tremor, bir takım özelliklerle esansiyel tremordan farklıdır.

Klinik-patolojik çalışmalar, Parkinson hastalığı ve belirgin tremoru olan hastalarda orta beyin (A8) nöronlarının bir alt grubunun dejenerasyonuna sahip olduğunu, buna karşın tremoru olmayan PH hastalarında bu alanın korunduğunu göstermiştir (62)

4.4.3. Rijidite

Rijidite, özellikle altta yatan bir tremor ile ilişkili olduğunda, genellikle bir ekstremitenin pasif hareketi (eklem etrafında fleksiyon, ekstansiyon veya rotasyon) boyunca mevcut olan “dişli çark” fenomeninin eşlik ettiği artan direnç ile karakterizedir. Proksimalde (örneğin boyun, omuzlar, kalçalar) ve distalde (örneğin bilekler, ayak bilekleri) ortaya çıkabilir.

Rijidite ağrı ile ilişkili olabilir ve ağrılı omuz, sıklıkla artrit, bursit veya rotator manşet yaralanması olarak yanlış teşhis edilmesine rağmen, PH'nin en sık görülen belirtilerinden biridir (63).

4.4.4. Postural bozukluklar

Anormal duruşlara neden olan boyun ve gövde sertliği meydana gelebilmektedir. Boyun, gövde, dirsek ve dizlerin bükülmesine neden olan postüral deformiteler genellikle rijidite ile ilişkilidir. Bununla birlikte, eğik postür genellikle hastalıkta geç ortaya çıkar. Bazı hastalarda striatal ekstremitte deformiteleri de (örn. striatal el, striatal parmak) gelişebilir. Striatal el, ellerin ulnar deviasyonu, metakarpofalangeal eklemlerin fleksiyonu, distal interfalangeal eklemlerin fleksiyonu ve proksimalin ekstansiyonuyla karakterizedir; striatal ayak, ayak parmaklarının ekstansiyonu veya fleksiyonu ile karakterizedir (64)

Diğer iskelet anormallikleri arasında aşırı boyun fleksiyonu, gövde fleksiyonu (kamptokormi) ve skolyoz bulunur (64).

Kamptokormi, torakolomber omurganın aşırı fleksiyonu ile karakterizedir. PH'ye ek olarak, kamptokorminin diğer nedenleri arasında distoni ve ekstansör gövde miyopatisi yer alır (65). Bir başka gövde deformitesi, özellikle otururken veya ayakta dururken gövdenin eğilmesi ile karakterize edilen Pisa sendromudur (66).

4.4.5. Postürel instabilite

Postural reflekslerin kaybına bağlı postural instabilite genellikle PH'nin geç evrelerinin bir belirtisidir ve genellikle diğer klinik özelliklerin başlangıcından sonra ortaya çıkar. Hastanın omuzları tarafından hızla geriye veya ileriye doğru çekildiği çekme testi, sırasıyla geri itme veya itme derecesini değerlendirmek için kullanılır.

Geriye doğru iki adımdan fazla adım atmak veya herhangi bir postüral yanıtın olmaması, anormal bir postural yanıtı gösterir. Postural instabilite (yürüyüşün donmasıyla birlikte) düşmelerin en yaygın nedenidir ve kalça kırığı riskine önemli ölçüde katkıda bulunur (67).

Düşmenin uzun süre sonra ortaya çıkması, PH'yi progresif supranükleer palsi (PSP), multisistem atrofisi (MSA) ve diğer nörodejeneratif bozukluklardan ayırır (68). Bir çalışmada, semptomların başlangıcından ilk düşmeye kadar geçen ortalama süre, PSP ve MSA'lı hastalarda sırasıyla 16.8 ve 42 ay iken, PH'li hastalarda 108 ay olarak gözlenmiştir (67).

PH'li hastalarda postural instabilite oluşumunu başka birkaç faktör de etkiler. Bunlara diğer parkinson semptomları, ortostatik hipotansiyon, yaşa bağlı duyuşal değişiklikler ve görsel, vestibüler ve proprioseptif duyuşal girdiyi entegre etme yeteneği (kinestezi) dahildir (69). Düşme korkusu Parkinson hastalarında denge kontrolünü daha da bozabilir (70).

4.4.6. Donma

Donma, aynı zamanda motor bloklar olarak da adlandırılır, bir akinezi şeklidir ve PH'nin en çok engelleyici semptomlarından biridir (71). Donma, erkeklerde kadınlara göre daha sıktır ve ana semptomu tremor olan hastalarda daha az görülür (72).

Donma en sık yürüme sırasında bacakları etkiler, ancak kollar ve göz kapakları da tutulabilir. Tipik olarak ani ve geçici hareket edememe olarak kendini gösterir. Bu, yürümeye başlarken tereddüt etmeyi veya belirli durumlarda (örneğin, dönme veya dar bir geçitten geçme, işlek caddeleri geçme, bir hedefe yaklaşma) sırasında ayakları aniden hareket ettirememeyi içerir. Donma, hastalar için önemli sosyal ve klinik sonuçlarla ilişkilidir. Özellikle düşmelerin yaygın bir nedenidir (73).

Donmanın beş alt tipi tanımlanmıştır: başlama tereddütü, dönüş tereddütü, dar alanlarda tereddüt, hedef tereddüt ve açık alan tereddütüdür (74). Bölümler OFF durumunda daha şiddetlidir ve levodopa tedavisi ile hafifletilir.

4.4.7. Diğer motor anormallikler

Parkinson hastaları evde, işte ve araba kullanırken işlevlerini etkileyebilecek bir dizi ikincil motor semptom sergileyebilir (75). Frontal lob inhibitör mekanizmalarının bozulması nedeniyle, bazı hastalarda ilkel reflekslerin yeniden ortaya çıktığı görülür. (76). Bazı durumlarda, vücudun karşı tarafındaki homolog kaslarda istemli aktiviteye istenmeyen hareketler eşlik eder (77).

Parkinson hastalarında sıklıkla gözlenen dizartri, hipofoni, disfaji ve siyalore ile kendini gösteren bulbar disfonksiyon, kardinal özelliklerden daha fazla engelleyici olabilir. Bu semptomların orofasiyal-laringeal bradikinezi ve rijidite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (78). PH'li hastalarda konuşma bozuklukları, monoton, yumuşak ve nefes nefese, değişken oranlı konuşma ve kelime bulma güçlükleri ile karakterizedir (79).

Disfajiye genellikle yutma refleksini başlatamama, laringeal veya özofagus hareketinin uzaması neden olur. Disfaji, özellikle hastalığın erken döneminde sıklıkla subklinikdir (80). PH'ye bağlı tükürük akması, yutkunmadaki azalmadan kaynaklanabilir (81).

4.4.7. Non-motor semptomlar

PH'de motor olmayan semptomların (NMS), hastalığın yönetiminde ve hatta teşhisinde son derece önemli rol oynadığı bildirilmiştir. (82)

NMS, PH'li bireylerde çok yaygındır. Yakın tarihli iki çalışmada, hastaların neredeyse %100'ü tarafından en az bir NMS bulgusu bildirilmiştir (83) ve yine bir diğerinde, motor dalgalanmalar yaşayan PH hastalarının %100'ünde NMS mevcuttur (84).

İlginçtir ki, PH'nin erken döneminde bile, NMS'nin yaşam kalitesi üzerinde NMS'nin motor anormalliklerden daha büyük bir etkiye sahip olduğunu gösteren daha yakın tarihli çalışmalar mevcuttur.

4.4.7.1 Duyum anormallikleri

PH'de çeşitli duyu anormallikleri tanımlanmıştır. Koku alma bozukluğu belki de en yaygın olarak bilinenidir, ancak ağrı ve vizüel paternler ile ilgili çeşitli problemler de ortaya çıkabilmektedir. Koku alma bozukluğu, PH'li bireylerin %90'ında, genellikle tanı anında mevcuttur. Bununla birlikte, etkilenen bireylerin %70'inden fazlası koku alma duyularının bozulduğunun farkında olmayabilir (85). Bazı araştırmacılar koku alma bozukluğunun hastalık evresinden ve süresinden bağımsız olduğunu bildirir de, birçok araştırmacı koku alma bozukluğunun daha yüksek hastalık şiddeti ve daha hızlı ilerleme ile ilişkili olduğunu ve PH hastalarında şiddetli hipozminin PH demans gelişiminde belirteç olduğunu bildirmektedir (86).

Klinikte, Parkinson hastalarının görme sorunları çok yaygındır ve sıklıkla, semptomları için hiçbir açıklama bulunmadığında hastalar daha fazla göz doktoru arayışına girerler. Bununla birlikte, daha ayrıntılı testlerle, PH'de azaltılmış kontrast duyarlılığı, bozulmuş renk ayrımı, yakınsama yetersizliği ve kuru göz sendromu dahil olmak üzere, görmeyi potansiyel olarak etkileyen çeşitli anormallikler ortaya çıkar. Seboreik blefarit ve meibom bezi hastalığı gibi göz çevresindeki yapıları etkileyen anormallikler de PH'li bireylerde daha sık görülür (87). PH'de stereopsis de bozulur. PH'deki görsel semptomların temeli çok faktörlü olabilir, ancak bir çalışmada, retina sinir lifi tabakasının ve iç retina foveasının incelmesinin PH'nin karakteristiği olduğu ve iç retinadaki amakrin ve ganglion hücrelerinde alfasinüklein birikiminin tanımlandığı gösterilmiştir (88).

4.4.7.2 Davranış değişiklikleri

PH'de depresyon yaygındır; bir araştırma ve meta-analizde, Parkinson hastalarının %17'sinde majör depresif bozukluk, %22'sinde minör depresyon ve %13'ünde distimi prevalansı bildirilmiştir (89). Depresyon, PH seyri sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Motor disfonksiyonun ortaya çıkmasından önce gelebilir ve PH'nin erken bir prodromal belirtisi olabilir. Sıklıkla serotonin eksikliğine atfedilir, ancak yakın tarihli bir çalışma, PH'li bireylerde depresyonla değil, tremor ile korele serotonin azalması bildirmiştir. PH'nin erken döneminde depresyon gelişen kişilerde, motor fonksiyonda daha fazla bozulma görülmektedir (90). Parkinson hastalığında bildirilen anksiyete prevalansı %25-40'tır (91). Depresyon gibi, anksiyete

de PH seyri sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Ayrıca PH'nin klasik motor özelliklerinin ortaya çıkmasından önce de olabilir ve anksiyetesi olan kişilerde PH geliştirme riski artmaktadır. PH'de anksiyete en sık olarak yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu veya fobik bozukluklardan oluşur. Aniden ortaya çıkabilir. Yakın tarihli bir meta-analiz, PH'de apati prevalansının yaklaşık %40 olduğunu öne sürmektedir. Apati ve yürütücü işlev bozukluğu arasındaki ilişki, özellikle başlamada zorluk belirgindir (92). Belki de, ister motor ister motor olmayan olsun, Parkinson hastaları ve aile üyeleri tarafından en çok korkulan komplikasyon demansın gelişmesidir. Ne yazık ki, 20 yıl hayatta kalan Parkinson hastalarının %80'inden fazlasında gelişen bir komplikasyondur (93). PH ilerledikçe bilişsel güçlükler açıkça daha sık ve belirgin hale gelse de, hastalığın erken evrelerinde PH hastalarının yaklaşık %25'inde hafif bilişsel bozukluk bildirilmiştir (94).

4.4.7.3 Otonomik disfonksiyon

PH'de otonomik disfonksiyon yaygındır ve otonomik fonksiyonun neredeyse tüm yönleri etkilenebilir. Otonom disfonksiyon PH'nin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir ve **konstipasyon** gibi bazı problemler motor disfonksiyonun ortaya çıkmasından yıllar hatta on yıllar önce ortaya çıkabilir. **Ortostatik hipotansiyon**, Parkinson hastalığında kardiyovasküler disfonksiyonun en yaygın olarak tanınanıdır. PH'li bireylerin yaklaşık %60'ında mevcuttur, ancak bu hastaların sadece küçük bir kısmı semptomatiktir. Tüm hastalar ayakta dururken klasik baş dönmesi bildirmezler, ancak bunun yerine ayakta dururken bulanık görme, alt sırt veya kalça bölgelerinde ağrı veya ayağa kalkıldığında sadece uyuşukluk gibi semptomlar tarif ederler. PH'li hastalarının yaşayabileceği kan basıncıyla ilgili sorunlar arasında gece hipertansiyonu ve yemek sonrası hipotansiyon da bulunur (95).

PH'deki **gastrointestinal disfonksiyon**, disfaji, gastroparezi, ince bağırsakta aşırı bakteri üremesi ve hem sıklıkta azalma hem de defekasyonda zorluk gibi çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. Daha az sıklıkta yutmada zorluk ve tükürük akmasına neden olabilir ve aspirasyon gibi daha tehlikeli komplikasyonlara da sebep olabilir. Gastroparezi olan PH hastaları erken doyma, iştah azalması, şişkinlik, karın şişliği, bulantı, kusma ve ilerleyici kilo kaybı yaşayabilirler. İnce bağırsak fonksiyonu, PH'de gastropareziden daha az çalışılmıştır, ancak çalışmalarla birlikte, PH'de de bozulmuş

olabileceği düşünülmektedir. PH'li hastalarda ince bağırsakta aşırı bakteri üremesi tanımlanmıştır ve bazılarında motor dalgalanmaların gelişmesinden sorumlu olabilir. PH'de bağırsak disfonksiyonu, bağırsak hareket sıklığında azalma ve defekasyonda zorluk gibi iki şekilde olabilir Azalmış bağırsak hareketi, fekal materyalin kolonik geçişinin yavaşlamasının bir sonucudur, buna karşın dışkılama disfonksiyonu, anal sfinkter ve puborektal kasların rektal içeriğin boşaltılması için uygun şekilde gevşememesinden kaynaklanır (96).

Parkinson hastalarında bildirilen **üriner semptomların** sıklığı çalışmalar arasında önemli ölçüde farklılık gösterse de, hepsi üriner semptomların yaygın olduğu konusunda hemfikirdir ve daha yeni çalışmalar alt üriner sistem semptomlarının prevalansının %25-50 aralığında olduğunu göstermektedir. PH ilerledikçe üriner semptomlar daha sık hale gelse de, erken dönemde üriner disfonksiyon da gelişebilir (97).

PH'li hem erkeklerde hem de kadınlarda cinsel işlev bozukluğu çok yaygındır, ancak PH'de otonomik işlevin bu yönünü ele alan çalışmalar azdır. PH'li erkeklerde cinsel doyum, kadınlara göre daha düşüktür. Eretil disfonksiyonun gelişimi, motor disfonksiyonun ortaya çıkmasından önce ortaya çıkabilir. Cinsel işlev bozukluğu yaşayan PH'li bazı erkeklerde testosteron eksikliği tespit edilmiştir (98).

PH'deki termoregülasyon disfonksiyonu, cinsel disfonksiyondan bile daha az ilgi görmüştür. Paroksizmal şiddetli terlemeler, PH'li birçok kişi tarafından rapor edilmiştir. Motor dalgalanmalar yaşayan PH hastalarında terleme sorunlarının ortaya çıkma olasılığı daha yüksek olabilir, ancak terleme epizodları motor durumundan bağımsız olarak da ortaya çıkabilir (99).

4.4.7.4 Uyku bozuklukları

Bozulmuş uyku PH'de çok yaygındır ve prevalansı %90'a yakındır. PH'deki en yaygın uykusuzluk şekli, sık gece uyanmalarıyla birlikte uyku bölünmesidir. PH'de uyku bölünmesinin temeli multifaktöriyeldir ve gece katılığı ve bradikinezi, noktüri, ilaç etkileri ve periyodik ekstremite hareketleri nedeniyle dönmede etkilenmeyi içerir. REM uykusu sırasında sürekli hareket etme yeteneği ile karakterize edilen REM uykusu davranış bozukluğu (RBD), son yıllarda hem PH'nin bir belirtisi olarak hem

de PH gelişimi için bir risk faktörü olarak büyük ilgi görmüştür. PH'de RBD prevalansı kesin olarak bilinmemekle birlikte %25-50 aralığında olduğu düşünülmektedir. RBD, PH'nin klasik motor özelliklerinin ortaya çıkmasından yıllar önce başlayabilir. Bazı çalışmalar, RBD'li bireylerin sonunda PH geliştirme riskinin yaklaşık %80-90'a sahip olduğunu ileri sürmektedir (100).

4.4.7.5 Yorgunluk

Yorgunluk veya bitkinlik hissi, PH'de giderek daha fazla tanınmaktadır. Yorgunluk, PH'li bireylerin, yaşam kaliteleri üzerinde en büyük etkiye sahip olan, en çok engelleyici semptomlardan biri olarak tanımlanır. PH'deki yorgunluğun mekanizması hakkında çok az şey bilinmektedir ve bilinen etkili bir tedavi yoktur (101).

4.4.7.6 Bilişsel bozukluklar ve demans

Hafif bilişsel bozukluk (MCI), demansın erken tespiti ve tedavisi için kullanılan normal yaşlanma ile demans arasındaki geçiş durumudur (102). MCI alt tipleri amnestik, tek alanlı non-amnestik ve global MCI olarak tanımlanmıştır. Parkinson hastalarının önemli bir bölümünün demans kriterlerini karşılamayan ölçülebilir bilişsel eksikliklere sahip olduğu gösterilmiştir ve bu hastalar PH-MCI olarak sınıflandırılmıştır (103). Son epidemiyolojik çalışmalar, PH hastalarının beşte birinin MCI olarak sınıflandırıldığını ve tedavi edilmemiş erken PH'li hastaların yaklaşık %19'unun MCI olduğunu göstermiştir (104). Yürütücü işlevler, dil, bellek ve görsel-uzaysal beceriler gibi farklı bilişsel alanlarda bozulma ve bu tür eksikliklerin hastalığın erken evrelerinde bile ortaya çıktığı bilinmektedir (105).

Demans prevalansı ise %31.5'tir ve Parkinson hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla demans geliştirme riski neredeyse altı kat fazladır ve demansı olmayan PH'li hastalarda bilişsel bozulma yaygındır (106).

PH'de bilişsel bozukluğun mekanizması kısmen anlaşılabilmiştir. Sadece dopaminerjik değil bazal önbeyinde kolinerjik nöronların da atrofiye uğraması bilişsel bozukluğa sebep olmaktadır. Benzer şekilde nöradrenerjik (locus ceruleus) ve serotonerjik (raphe nuclei) nukleusların etkilenmesiyle erken dönemde dikkat ve

vijilansın bozulduğu düşünülmektedir (5). Korteks ve önbeyinde ise serotonin ve noradrenalin konsantrasyonları azalmaktadır. PH'nin nörokimyasal temeli karmaşıktır ve henüz tam anlaşılabilmiş değildir. Dopamin eksikliğinin yönetici işlev bozukluğuna, kolinerjik yetersizliğin amneziye, noradrenalin ve serotonin eksikliklerinin ise dikkat dalgalanmaları ve duygudurum değişikliklerine sebep olduğu düşünülmektedir (6). İlginç olarak, ortaya çıkan yeni hipotezler, çalışma belleği ve yürütücü işlevler gibi frontal lob semptomlarının hafif ve zaman içinde stabil hale gelebildiğini, verbal bellek (gecikmeli hatırlama) ve vizyospasyal işlevler gibi posterior kortikal semptomların ise hızlı demans gelişiminin habercisi olabildiğini ortaya koymaktadır (7). PH'de erken dönemde bellek, yürütücü işlev bozuklukları, dikkat, vizyospasyal algısal işlevler etkilenir (8).

4.4.7.7 Parkinsonda bellek bozukluğu

PH hastaları ve kontroller arasında anlık hatırlama, kelime listesi öğrenme veya kelime hatırlama ölçümlerinde önemli farklılıklar bulunmuştur. Yeni bilgilerin öğrenilmesi daha az etkilenir ve tanıma daha fazla korunur, bu da kodlama ve geri alma stratejilerinin oluşturulmasında bir eksiklik olduğunu ve nispeten bilgi depolamanın korunmuş olduğunu gösterir. Bununla birlikte, demansı olmayan PH hastalarında limbik-kortikal bellek açığı paterni de gözlenmiştir (105).

4.5. Bağırsak Mikrobiyomu

İnsan bağırsağı mikrobiyomu beyni çeşitli şekillerde etkiler: Birincisi, Lipopolisakkaritler gibi yapısal bakteriyel bileşenler, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin düşük dereceli tonik uyarımını sağlar. Bakteriyel disbiyoz, ince bağırsakta aşırı bakteri üremesi veya artan bağırsak geçirgenliği nedeniyle aşırı stimülasyon sistemik ve/veya merkezi sinir sistemi iltihabına neden olabilir. İkinci olarak, Bakteriyel proteinler, adaptif bağışıklık sisteminin işlevsiz tepkilerini uyarmak için insan antijenleriyle çapraz reaksiyona girebilir. Üçüncüsü, Bakteriyel enzimler, D-laktik asit ve amonyak gibi nörotoksik metabolitler üretebilir. Kısa zincirli yağ asitleri gibi faydalı metabolitler bile nörotoksite gösterebilir. Dördüncüsü, Bağırsak mikropları, insanlar tarafından üretilenlerle aynı hormonlar ve nörotransmitterler üretebilirler. Bu hormonlar için bakteriyel reseptörler mikrobiyal büyümeyi ve

virülansı etkiler. Beşinci ve son olarak, bağırsak bakterileri, vagus siniri yoluyla beyne sinyaller göndermek için enterik sinir sisteminin afferent nöronlarını doğrudan uyarır. Bu çeşitli mekanizmalar aracılığıyla, bağırsak mikropları uyku mekanizmasını ve hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin stres reaktivitesini şekillendirir. Belleği, ruh halini ve bilişi etkilerler ve alkolizm, kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji ve huzursuz bacak sendromu gibi bir dizi bozuklukla klinik ve terapötik olarak ilişkilidirler (107).

İnsan Genom Projesinin en şaşırtıcı keşfi, çok daha basit organizmaların genomlarıyla karşılaştırıldığında, insan gen havuzunun yaklaşık 26.000 işlevsel birim ile küçük boyutlu olmasıdır (108). Araştırmacılar buna “genom karmaşıklığı bilmececi” diyor ve bazıları, insan fizyolojik ve davranışsal karmaşıklığının insan vücudunda bulunan çok sayıda mikrobiyal gene bağlı olabileceğini düşünüyor (109).

Bağırsak mikrobiyomu terimi, en genel anlamıyla, memelilerin mide-bağırsak sisteminde bulunan mikrobiyal genomu tanımlar. Yetişkin bir insanın vücudundaki yüz trilyon bakteri, yaklaşık 4 milyon farklı bakteri geni içerir ve bunların %95'inden fazlası kalın bağırsakta bulunur (110). Bu genlerin çoğu, memeli hücrelerinin işleyişini etkileyen enzimleri ve yapısal proteinleri kodladığından, bağırsak mikrobiyomu, memeli bağışıklık sistemini yönlendiren, epigenomunu değiştiren ve konak metabolizmasını düzenleyen molekülleri sentezlemek için programlanmış bir anaerobik biyoreaktör olarak görülmektedir (111).

Mikropsuz (GF) fareler üzerinde yapılan bir araştırma da, kanda dolaşan kimyasalların büyük çoğunluğunun sentezleri için mikrobiyoma bağlı olduğunu, ancak birçoğunun daha sonra konakçı tarafından değiştirildiği bildirilmiştir (112). Bu kimyasalların memeli davranışı ve nöroendokrin tepkileri üzerinde derin bir etkisi vardır. GF kemirgenleri ile yapılan çalışmalar, mikrobiyomun davranışı şekillendirmedeki evrimsel önemini ve insan sağlığı için önemli etkileri olduğuna işaret etmektedir (113).

Konvansiyonel farelerle karşılaştırıldığında, GF fareleri, açık alan aktivite kutusunda daha fazla keşif aktivitesi gösterir, bu da daha az uyanıklık ve tedbir anlamına gelir (114).

Bazı araştırmacılar bu davranış değişikliklerini azalan kaygıya bağlasalar da, GF farelerinin beyinlerinde striatal norepinefrin, dopamin ve serotonin döngüsünün yükselmesi ve strese yanıt olarak adrenal kortikotropik hormon ve kortikosteronun plazma seviyelerinin yükselmesi, GF farelerinde yüksek stres reaktivitesini göstermektedir (115).

Mikrobiyomun merkezi sinir sistemi (CNS) üzerine etkileri immünolojik, biyokimyasal veya nöroendokrin mekanizmalar tarafından sağlanır (116).

4.5.1. Immunolojik mekanizmalar

4.5.1.1 Doğuştan gelen bağışıklık

Mikrobiyal hücre duvarının yapısal bileşenleri, doğal bağışıklık sistemini sitokinler üretmesi için sürekli olarak uyarır, bağışsak mukoza yüzeyinde başlayan ve tüm vücudu etkileyen bir temel bağışıklık aktivasyon durumu yaratır (117).

Bağışsak mikrobiyomu, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini etkileşime girer. Bakteriyel peptitler, sitokinler interlökin-1beta (IL-1b) ve tümör nekroz faktör alfa (TNFa) üretmek için bağışsak makrofajlarını ve T hücrelerini indükler; (118) bakteri hücre duvarı lipopolisakkaritleri (LPS), IL-18 sentezini indükler (119). Yetişkin insan bağışsağının yaklaşık bir gram LPS içerdiğine inanılmaktadır. Kortizol, bu sitokinlerin immün hücre sentezini inhibe eder.

Bağışıklık hücrelerinin bakteri hücre duvarı bileşenlerine düşük düzeyde maruz kalmasıyla indüklenen sitokin salgılanması, normal uyku düzenine katkıda bulunsa da, aşırı sitokin düzeyleri uykunun bozulmasıyla ilişkilidir (120).

4.5.1.2 Adaptif bağışıklık

Adaptif bağışıklık sistemi, spesifik mikroplara antikorlarla veya antijene özgül hücresel bağışıklık ile yanıt verir. Bakteriyel ve kendi proteinleri arasındaki moleküler taklitten kaynaklanan otoimmün reaksiyonlar yoluyla CNS işlev bozukluğuna sebep olabilir (121).

Bu, devam eden bir araştırma alanı olmasına rağmen, şu anda bağışsak mikrobiyomu, adaptif bağışıklık sistemi, spesifik otoimmünite ve insanlarda CNS bozuklukları arasında bir bağlantı olduğuna dair çok az kanıt vardır (122).

4.5.2. Biyokimyasal mekanizmalar

Bağırsak bakterileri, potansiyel ensefalotoksik yapıya sahip birçok metabolit üretir. En çok çalışılanlar D-laktik asit ve amonyaktır (123) (124).

4.5.2.1 D-laktik asit

Karbonhidratın mikrobiyal fermentasyonunun bir ürünü olan D-laktat, genellikle ince bağırsak rezeksiyonu ve yüksek karbonhidrat yükü sonucunda üretilir (125).

4.5.1.2 Amonyak

Amonyak, bakteriyel üreazların etkisiyle bağırsak yolunda üreden üretilen bir nörotoksindir. Bağırsaktan türetilen amonyak karaciğer tarafından alınır ve üre döngüsüne katılır. Doğrudan nörotoksik hasara ek olarak, amonyak kan-beyin bariyerinin işlevini değiştirerek serotonin ve dopaminin intraserebral sentezini bozar ve oktopamin gibi anormal nörotransmitterler üretir (126).

4.5.1.3 Kısa zincirli yağ asitleri (SCFA)

İki ila dört karbon atomlu (asetat, propiyonat ve bütirat) zincir uzunluğuna sahip uçucu yağ asitleri, normal kolonda sindirilemeyen karbonhidratın bakteriyel fermentasyonu yoluyla bol miktarda üretilir. Yüksek lif tüketiminin sağlığa yararları, artan SCFA senteziyle ilişkilendirilmiştir (127).

Butirik asit, kolonik epitelyumun enerji gereksinimlerinin %70'ini sağlar ve nükleer faktör kappa-B (NFkB) aktivasyonunu inhibe ederek doğrudan anti-inflamatuar etkilere sahiptir. Propiyonik asit ayrıca NFkB'yi de inhibe eder ve peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gamasını aktive ederek insülin duyarlılığını iyileştirebilir (128) (129).

Ek olarak, SCFA, vücutta yaygın düzenleyici etkileri olan en az iki moleküler sinyal sistemini etkiler: bunlar, histon deasetilasyonu (HDAC) ve G-protein-bağlı reseptörlerdir (GPCR'ler). SCFA, histon deasetilazların doğal inhibitörleri ve spesifik GPCR'lerin aktivatörleridir (130).

DNA'nın etrafına sarıldığı histon proteinlerinin asetilasyonu ve deasetilasyonu, gen ekspresyonunun epigenetik düzenlenmesinde temel bir süreçtir. PH, depresyon ve şizofrenide aşırı HDAC dengesizliği söz konusudur (131).

4.5.3. Nöroendokrin mekanizmaları

Bakteriler hormonları ve nörotransmitterleri sentezleyebilir ve bunlara yanıt verebilir. *Lactobacillus* türleri asetilkolin ve gama-amino butirat (GABA) üretir; *Bifidobacterium* türleri GABA üretir; *Escherichia* norepinefrin, serotonin ve dopamin üretir; *Streptococcus* ve *Enterococcus* serotonin üretir; ve *Bacillus* türleri, norepinefrin ve dopamin üretir (116). Bu organizmalar, büyümelerini ve virülansını etkileyen hormonlara ve nörotransmitterlere duyarlıdır.

4.5.3.1 Enflamasyon ve bağırsak geçirgenliği

Konak-mikrobiyom etkileşiminin kritik bir yönü, bağırsak epitelinin bariyer fonksiyonlarıdır (132). Bariyerin bozulması, bağırsak inflamasyonu bağırsak lümenindeki reaktif oksijen/azot türlerini ve mikrobiyal bileşimde inflamasyonu artıran pozitif feedback döngülerini tetikleyebilir (133). Bağırsak-beyin eksenini (MGBA) yoluyla anormal bağırsak mikrobiyomunun (GM) ana kaynağı, bakteri veya lipopolisakkaritler gibi ürünlerinin translokasyonunun bir sonucu olarak koruyucu gastrointestinal bariyerin bozulmasıdır. Bu, artan mukozal geçirgenliği indükleyen oksidatif strese ve bağırsak inflamasyonuna ve ayrıca enterik sinir sisteminde a-Syn agregasyonuna sebep olur (134). Bağırsak geçirgenliğinin veya "bağırsak sızıntısının" (gut leakiness), PH hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla, enterik α -Syn birikimi ve doku oksidatif stresindeki artışla ilişkili olarak arttığı gösterilmiştir (135).

Bununla birlikte, PH'de artan bağırsak geçirgenliğini düşündüren bulgular dikkatli bir değerlendirme gerektirir. Örneğin, Clairembault ve ark. bağırsak epitel bariyerinin PH'de morfolojik olarak değiştiğini, ancak bağırsak epitel bariyerinin geçirgenliğinde hiçbir değişiklik göstermediğini göstermiştir (132). Buna rağmen, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi bağırsak geçirgenliğini arttırdığı bilinen diğer bozukluklar, son zamanlarda PH riski artışı ile ilişkilendirilmiştir. Bu ayrıca PH gelişiminde gastrointestinal inflamasyonun rolünü desteklemektedir (136).

Mikroplar, hücre yapılarına ve inflamasyona yol açan pattern-recognition reseptör sinyal yollarını indüklemeye eğilimlerine göre değişir. Çalışmalar, artan *Escherichia coli* (135) ve proteobacteria Ralstonia (137) seviyelerinin yanı sıra düşük plazma lipopolisakkarit bağlayıcı proteinin(LBP), daha yüksek endotoksin ve bağırsak inflamasyonunu tetiklediğini göstermektedir (138). Bu inflamasyon, proinflamatuvar sitokinler TNF-alfa, IFN gama, IL-6 ve IL-1 beta'nın artan ekspresyonunun yanı sıra, PH hastalarının kolonik biyopsileriyle tutarlı olarak enterik glial hücrelerin artan aktivasyonu ile karakterizedir (139). Ayrıca, Perez-Pardo ve ark, Toll-like-reseptör-4 sinyal yollarının bağırsak iltihabı, bağırsak bariyeri bozulması ve nöroinflamasyonda rol oynayabileceğini öne sürmüştür (140).

Çalışmalar, SCFA üretimi ile bilinen *Lachnospiraceae* miktarının PH hastalarında azaldığını göstermiştir (141). Sampson ve ark (142), SCFA'ların fare modellerinde mikrogial aktivasyonu indükleyen ve a-sinükleinopatiyi hızlandıran ve böylece PH patofizyolojisini artıran önemli bir faktör olduğunu öne sürmüştür. Bununla birlikte, bağırsakta SCFA üreten organizmaların tükenmesi, çeşitli başka koşullarda gözlemlenmiştir; bunun, PH'nin spesifik bir nedeni veya biyobelirteçlerinden ziyade bir hastalık belirteci veya yaşlanma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (143).

4.5.3.2 Gastrointestinal mikrobiyota yapısı ile Parkinson hastalığı arasındaki ilişkiler

Bugüne kadar, kuzey yarımkürede yedi ülkeden 14 temel kesitsel çalışmada, PH'de GM değişiklikleri bildirilmiştir. Taksonomik profiller düzeyinde, bu çalışmalarda belirgin bir tekrarlayan model görülmemektedir (144). Çoğu çalışmada, bakteriyel grupları/cinsleri/türleri (groups/genera/species) tanımlamak için farklı değişken bölgelerin bakteriyel 16S ribozomal DNA ampikon dizilimi kullanılmıştır.

Heintz-Buschart ve ark'dan yakın zamanda elde edilen bulgular, GM değişikliklerinin muhtemelen PH'nin motor semptomlarından önce geldiğini göstermektedir (9). PH ve kontroller arasındaki en yüksek mikrobiyota farkı, insan GM'sindeki en büyük filum olan *Firmicutes* filumunda rapor edilmiştir (145).

Hopfner ve ark, (146) fekal mikrobiyal DNA'nın 16S ribozomal RNA (16S rRNA) gen dizilimini kullanarak, *Lactobacillaceae*, *Barnesiellaceae* ve *Enterococcaceae*'nin PH hastalarının GM'sinde kontrollerden daha fazla olduğunu bildirmişlerdir

Başka bir vaka kontrol çalışması, *Bifidobacteriaceae*, *Christensenellaceae*, *Tissierellaceae*, *Lachnospiraceae*, *Pasteurellaceae* ve *Verrucomicrobiaceae* dahil olmak üzere diğer bakteri familyalarına ek olarak kontrollerle karşılaştırıldığında PH hastalarında daha yüksek *Lactobacillaceae* bolluğu bildirmiştir. (143) Hasegawa ve meslektaşları (138) benzer şekilde PH hastalarında *Lactobacillaceae*'de önemli bir artış, ancak kontrollere göre daha düşük *Clostridium coccoides* ve *Bacteroides fragilis* bolluğu bildirdiler.

Scheperjans ve meslektaşları, kontrollere kıyasla PH hastalarında sadece *Lactobacillaceae* bolluğunun daha yüksek olduğunu değil, aynı zamanda kontrollere kıyasla PH'li hastalarda *Prevotellaceae*'nin %77,6 oranında önemli ölçüde azaldığını bildirdi (147). Benzer şekilde, Bedraf ve meslektaşları, kontrollerle karşılaştırıldığında PH hastalarında *Prevotellaceae* ve *Erysipelotrichaceae* bolluğunun daha düşük olduğunu ve *Verrucomicrobiaceae* ve sınıflandırılmamış *Firmicutes*'un bolluğunun daha yüksek olduğunu bildirmiştir (148).

Mikrobiyal bileşimi ölçmek için farklı bir yaklaşım (kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu) kullanan bir çalışmada PH hastalarından alınan fekal mikrobiyomda, Bakteri filumu Bacteroidetes ve bakteri ailesi *Prevotellaceae* bolluğu azalmış, *Enterobacteriaceae* kontrollere kıyasla PH'de daha bol olduğu rapor edilmiştir (149).

Keshavarzian ve meslektaşları analizlerine *Lactobacillaceae*'yi dahil etmediler, ancak PH hastalarında kontrollere göre daha yüksek bir *Verrucomicrobiaceae* ve *Bacteroidaceae* bolluğu kaydettiler (137).

Spesifik olarak, artan *Lactobacillaceae* (aile) ve *Lactobacillus* (cins) ve azalmış *Lachnospiraceae* (aile), *Blautia*, *Roseburia*, *Dorea* ve *Faecalibacterium* (cins) gözlenmiştir. En tutarlı farklılıklar, *Verrucomicrobiaceae* (ailesi), *Akkermansia* (cins)

ve *Akkermansia muciniphila* (tür) başta olmak üzere *Verrucomicrobia* filumunda rapor edilmiştir. Ayrıca, *Prevotellaceae* (aile), *Prevotella* (cins) ve *Prevotella copri*'deki (tür) azalmalarla birlikte *Bacteroidetes* filumunun miktarında da önemli değişiklikler rapor edilmiştir (137) (150)

4.5.3.3 Motor olmayan semptomlar ve gastrointestinal mikrobiyota

PH'de motor olmayan semptomlar (NMS), genellikle motor özelliklerden önce gelir, bu da substantia nigra tutulumundan önce ekstra-nigral alanların dejenerasyonunu yansıtır. Yaygın NMS, uyku (özellikle RBD ile), koku alma, davranış değişiklikleri, görsel-uzaysal yetenekler ve yürütücü işlevlerde bozulmayı içerir (151).

PH'de oldukça yaygın olan anksiyete ve depresyon gibi diğer psikiyatrik bozukluklara ek olarak, değişen GM bileşimine dair kanıtlar artmaktadır (152).

Son zamanlarda, *Anaerotruncus*, *Akkermansia* ve diğer birkaç sınıflandırılmamış bakterideki değişikliklerin, MDS-UPDRS bölüm I'e göre NMS ile önemli ölçüde ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Örneğin, *Anaerotruncus spp.*'in miktarındaki değişim PH'deki depresyonla ilişkili iken, (9) *Clostridium clariflavum*'un yüksek miktarda bulunması anksiyete ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, orta derecede depresyonu olanlarda, *Christensenella minuta*, *Clostridium disporicum* ve *Oscillibacter valericigenes*'in göreceli bolluğu, depresyonu olmayan veya hafif depresyonlu olanlara kıyasla daha yüksek olduğu öne sürülmüştür. (10) Diğer PH çalışmalarında da depresyon *Anaerotruncus spp.* cinsi ile ilişkilendirilmiştir. (9) Jiang ve ark., akut depresyonda olanların daha yüksek *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* seviyelerine ve daha düşük *Firmicutes* seviyelerine sahip olduğunu göstermiş; *Faecalibacterium* ile depresyonun şiddeti arasında negatif bir ilişki de tanımlamıştır (153).

Bilişsel değişiklikler, PH'deki *Butyricoccus* ve *Clostridium XIVb*'nin çeşitli GM bileşimleriyle pozitif korelasyonları ile ilişkilendirilmiştir (11). 2 yıllık uzlamsal bir çalışmada, başlangıçta düşük *Bifidobacterium* ve *Bacteroides fragilis* bolluğu, sırasıyla kötüleşen halüsinasyonlar ve sanrılar ve kötüleşen motivasyon ve inisiyatif ile ilişkilendirilmiştir (154).

4.5.3.4 Mikrobiyota - nörotransmitter/nöromodülatör ilişkisi

Bağırsak mikrobiyotası, HPA eksenini üzerine etkisi de dahil olmak üzere beyindeki bir dizi günlük işlevlere yardımcı olur. HPA eksenini aktivasyonunun bir sonucu olarak kortizol salınımı, beyin mikrogliasının aktivasyonunu, sitokin salınımını ve ayrıca monositlerin periferden beyne geçişini etkileyebilir. Ayrıca, vagal ve adrenerejik sinir aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli yollarla periferik ve merkezi sinir sistemindeki işlevleri yönetebilir ve ayrıca nörotransmitterler, nöropeptidler, endokrin hormonları ve immünomodülatörler gibi çeşitli maddeleri üretebilirler. Bakteriyel aktiviteleri veya bakteriler arasındaki sinyalleri etkileyebilen noradrenalin gibi konak stres hormonları, bağırsak mikrobiyotasının mikrobiyal çeşitliliğini ve hareketlerini değiştirebilir. Bununla birlikte, bu bakteriler, birçok nörotransmitter ve nöromodülatörü sentezleme ve salıverme veya enteroendokrin hücrelerden nöropeptidlerin sentezini ve salınımını uyarabilir. Örneğin: *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri kısa zincirli yağ asitleri üretebilir; *Escherichia*, *Bacillus* ve *Saccharomyces* norepinefrin üretebilir; spor oluşturan mikroplar 5-HT üretebilir; *Bacillus* dopamin üretebilir ve *Lactobacillus* asetilkolin üretebilir (155) (156) (157) (158).

Holmqvist ve arkadaşları, beyinde bol miktarda eksprese edilen presinaptik nöronal protein olan α -sinükleinin ve farklı rekombinant α -sinüklein formlarının vagal sinir yoluyla taşındığını ve vagusun dorsal motor çekirdeğine ulaştığını göstermiştir. Yazarlar, farklı α -sinüklein formlarının bağırsaktan beyne yayılabileceğini ve taşınmanın mikrotübül ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (159).

Tablo 4.1 Mikrobiyota - nörotransmitter/nöromodülatör ilişkisi

GM	Metabolit Ürün	MSS üzerine etkisi	Kaynak
<i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>	GABA	Anksiyete ve depresyon	(160)
<i>Lactococcus, Lactobacillus, Streptococcus, Escherichia, enterococci, Enterococcus</i>	Serotonin	Emosyon	(161) (162)
<i>Bacillus</i>	Norepinefrin	bellek, motor, kognitif, emosyon, ve endokrin kontrol	(163) (161)
<i>Lactobacillus, Bacillus</i>	Asetilkolin	kognitif fonksiyon, öğrenme ve bellek	(164) (165)
<i>Lactobacillus, Lactococcus, Streptococcus, Enterococcus</i>	Histamin	Uyku ve kognitif fonksiyon	(166) (167)
<i>Lactobacillus, Bacteriodes, Bifidobacterium, Propionibacterium, Eubacterium, Clostridium, Roseburia, Prevotella</i>	SCFA	NT ve hormon sentez/regülasyonu ve inflamasyon azaltımı	(168)
<i>Lactococcus, Lactobacillus, Escherichia, Bacillus, Streptococcus</i>	Dopamin	PH, Alz., depresyon	(169) (170) (162)

4.6 İnsanlar Üzerinde Gözlemsel Çalışmalar

İnsanda bağırsak mikrobiyota değişikliklerinin bilişsel semptomlara etkisi ilk olarak ileri siroz hastalığında incelenmiştir. Bajaj ve arkadaşları, hepatik ensefalopatiye küçük bir hasta grubunun gaita mikrobiyotasında, *Enterobacteriaceae* ve *Fusobacteriaceae*'nin aşırı üretildiğini bulmuş ve görece bolluğu, nöropsikolojik testlerle ölçülen bilişsel bozulma ile pozitif korelasyon gösteren *Alcaligenaceae* ve *Porphyromonadaceae* gibi bazı taksonlar tanımlamıştır (171). Daha sonraki bir vaka kontrol çalışmasında, aynı yazarlar, yaş almış hastaların bilişsel performansının, siroz varlığından bağımsız olarak, *Enterobacteriaceae* ve *Porphyromonadaceae*'nin bolluğu ile negatif ve *Lactobacillales* bolluğu ile pozitif korele olduğunu bulmuşlardır (172).

Demans patogenezinde bağırsak mikrobiyotasının rolünü araştırmak için mikrobiyal metabolitlerin saptanmasına odaklan bir çalışmada, Gram negatif bakterilerden türetilen lipopolisakkaritin (LPS) varlığı, AD'li altı hastadan alınan postmortem hipokampal ve temporal neokorteks doku ekstraktlarında tespit edilmiştir. (173).

Ayrıca, Qjan ve arkadaşları yakın zamanda, bağırsak mikrobiyotasında *Bifidobacterium*, *Butyricococcus* ve *Clostridium XIVb*'nin nispi bolluğunun, PH'li hastalarda bilişsel bozukluğun varlığı ile negatif ilişkili olduğunu göstermiştir (21).

4.7 İnsanlar zerinde Girişimsel alışmalar

Ortalama 61.8 yaşında 132 gönüllünün katıldığı in öte yandan, Allen ve arkadaşları, *Bifidobacterium longum*'un 22 sağlıklı geç gönüllüye uygulanmasının, hipokampusa bağlı görsel-uzaysal bellek görevlerinde ve elektroensefalografik profilde önemli gelişmelere neden olduğunu göstermiştir (174).

PH'de Bağırsak Mikrobiyomunun Merkezi Sinir Sistemi zerine etkisi

Aşırı a-sinüklein eksprese eden farelerin kullanıldığı bir hayvan modelinde, PH'li farelerden normal farelere fekal transplantasyon, motor fonksiyonların bozulmasına ve striatal dopamin ve serotonin seviyelerinde düşüşe sebep olmuştur (175).

PH semptomatolojisinin GM disbiyozundan olumsuz etkilendiği öncülüne dayanarak, klinik çalışmalarda, PH hastalarında probiyotik kullanımının PH semptomları üzerindeki etkilerini araştırılmıştır. *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus reuteri* ve *Lactobacillus fermentum* içeren probiyotikler (canlı mikrobiyal diyet takviyeleri) alan PH hastaları, plasebo verilenlere kıyasla toplam Movement Disorders Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) puanında önemli bir azalma göstermiştir (176).

Bellek - mikrobiyota ilişkisi

Bir çalışmada, ilk kez, psikolojik stres ile birlikte bir enterik bakteriyel enfeksiyonun, öğrenme ve hafıza bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. C rodentium enfeksiyonu, bakteriyel temizlenme ve bağırsak hasarının zlmesinden sonra devam eden, stres kaynaklı bellek bozukluğuna neden olmuştur. C-rodentium ile enfekte olmuş farelerin *Lactobacillus* içeren probiyotiklerin bir kombinasyonu ile tedavisi, plasebo tedavisine kıyasla stres kaynaklı bellek bozukluğunu, serum kortikosteron seviyesini ve kolonik epitelyal kript hiperplazisini önlemiştir. Bu faydalı etki, en azından kısmen, normalleştirilmiş bir mikrobiyota bağlamında hipokampal BDNF ve c-Fos ekspresyonunun restorasyonu ile ilişkilendirilmiştir (13).

Bir başka çalışmada, disbiyoz durumunda, probiyotiklerin bazı bellek türleri ve ilişkili beyin mekanizmaları için daha iyi sonuçlara yol açabileceği gösterilmiştir. disbiyoz, diyetten veya yaşlanma süreci de dahil olmak üzere bir dizi başka faktörden kaynaklanabilir (177)

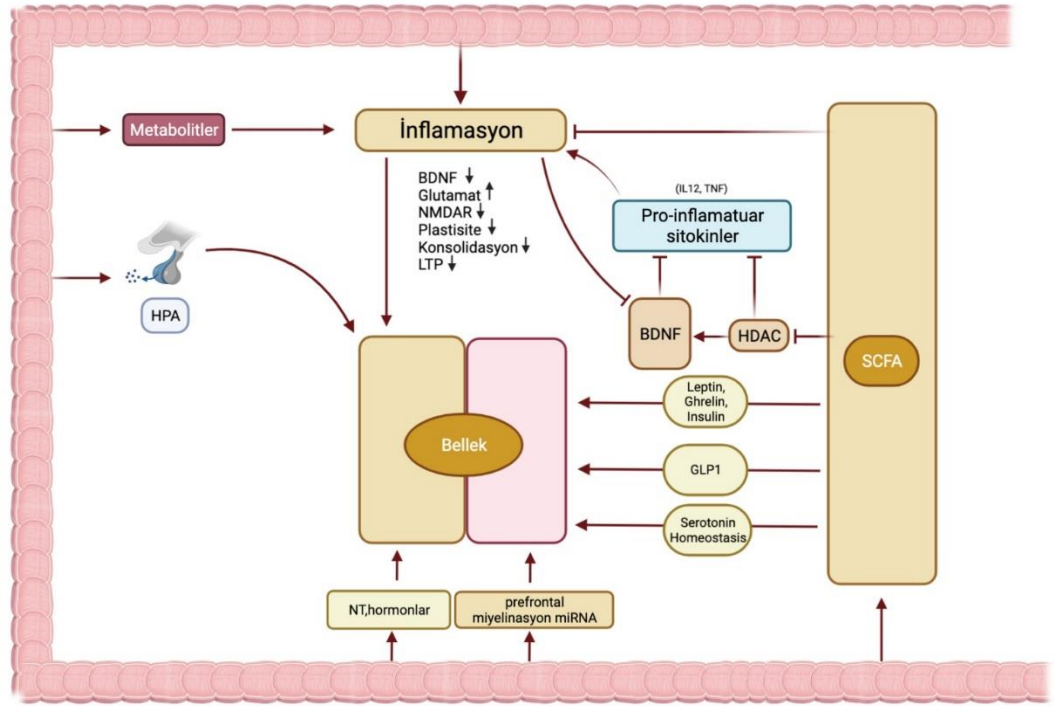
Bir mantar türü olan *Flammulina* valutipes polisakkaritleri (FVP), farelerde skopolamin kaynaklı öğrenme ve hafıza bozukluğunu etkili bir şekilde iyileştirebildiği bildirilmiştir. Bir alışmada, FVP takviyesinin bağırsak mikrobiyotasının dengesi için faydalı olduğu bulunmuştur. Sonuçlar, FVP takviyesinin, *Bacteroidia* (*Bacteroidetes*), *Erysipelotrichia* (*Firmicutes*) ve *Actinobacteria*'nin bolluğunu arttırdığını ve *Clostridia* (*Firmicutes*) ve *Bacilli*'nin (*Firmicutes*) bolluğunu azalttığını göstermiştir (178).

Araştırmacılar, PH modelinde bağırsak mikrobiyotasının hareket bozukluklarını ve nöroinflamasyonu düzenleyebileceğini bulmuşlardır (179).

Nroinflamatuvar yanıtlar, bağırsak mikrobiyotasından sinyaller gerektirir. Ek olarak, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, öğrenme ve hafıza yeteneklerini etkiler. Bir araştırma, İngiltere'deki 20 toplulukta yaşayan demans hastalarının %85'inin konstipasyon gibi bağırsak işlev bozukluğundan muzdarip olduğunu göstermiştir (180). Bu hastalarda bağırsak disfonksiyonu semptomları hafifletilerek bellek ve kognitif işlevler artırılabilir. Ayrıca, başka bir çalışma, bağırsak disbiyozu

ile bellek bozukluğu oluşturulduktan sonra, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi değiştirilerek bellek bozukluğunun tersine evrilebilebildiğini göstermiştir. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotası, öğrenme ve hafıza eksikliği ve ilgili hastalıklarda potansiyel bir faktör olabilir (181).

Periferik olarak uygulanan LPS, sistemik inflamasyona ve hipokampus içindeki spesifik nöral devreleri bozarak bellek bozukluğuna neden olmaktadır (182). Ayrıca Lukiw, bağırsakta bol miktarda bulunan *Bacteroides fragilis*'ten salınan LPS'nin, sistemik inflamasyona ve Alzheimer hastalığı (AH) dâhil olmak üzere birçok hastalığa katkıda bulunduğunu ne srmştir (183). Bir başka çalışmada, diyet, ilaçlar, hastalık ve probiyotikler ile değişen bağırsak mikrobiyotasının, dolaşımdaki sitokin seviyeleri üzerinden beyin işlevini etkilediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bağırsak mikrobiyotası, LPS de dâhil olmak üzere, inflamatuvar hastalıklara (rneğin kolit) neden olabilen endotoksinler üretir. Gastrointestinal inflamasyon, LPS'nin kana emilimini artırabilir ve kognitif yetmezlik, hepatit ve romatoid artrit gibi sistemik inflamatuvar hastalıklara neden olabilir. Ayrıca alışmada *Eschericia coli* (Enterobacteriaceae), kolit, bellek bozukluğuna ve resesif BDNF ekspresyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, membran tight junction protein ekspresyonunu artıran ve NF-kB aktivasyonunu inhibe eden *Lactobacillus Johnsonii*, *Eschericia coli* kaynaklı koliti ve bellek bozukluğunu iyileştirdiği bildirilmiştir (184). Yakın zamanlı fareler üzerinde yapılan bir araştırmada, probiyotik *Lactobacillus* suşları, laktat üretimi ve hipokampusta GABA birikimini artırarak hafızayı iyileştirdiği gözlenmiştir (185).



Şekil 4.1 Bellek ile bağırsak ilişkisi: HPA: Hipotalamus hipofiz adrenal eksen, BDNF: beyin temelli nörotrofik faktör, LTP: uzun süreli potansiyelizasyon, SCFA: Kısa zincirli yağ asitleri, HDAC: Hidron deasetilaz, NT: nörotransmitter

Sonuç olarak Bağırsak mikrobiyotası(GM)- beyin etkileşimi; otonom sinir sistemi (OSS), Enterik sinir sistemi (ENS), Nöroendokrin yollar ve immün sistemler gibi birçok sistem ile beyin-bağırsak aksını oluşturur. Yine de bu etkileşimin, insanda beyin gelişimi, davranış, kognisyon, bellek ve ruh hali üzerine etkisinde rol oynayan spesifik mekanizmalar kısmen anlaşılabilmiştir. GM, merkezi sinir sistemi (MSS) ve vagal sinir üzerinden OSS ile iletişim kurar, nörotransmitter ve hormon üreterek MSS’i etkiler, prefrontal kortekste myelinasyon, myelin plastisitesi ve microRNA ekspresyonunu indükler, (186) HPA aksını tetikleyerek bellek ve öğrenmeyi etkiler, endotoksin, laktat gibi metabolitler inflamatuvar yanıtı tetikleyerek kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırır (187). Hafif bilişsel bozukluk (MCI), demans gibi birçok hastalığın altında yatan mekanizmada nöroinflamasyonun rol oynadığı bilinmektedir. Nöroinflamasyon, kognitif fonksiyonlar ve bellek üzerine yıkıcı etkiye bulunur. Hipokampusta inflamasyon olması sinaptik iletimde ve plastisitede azalmaya sebep olur. Plastisitenin azalması, hipokampusun dentat gyrus, CA1 ve CA3 alanlarındaki NMDAR (N-methyl D-aspartate receptor) ile glutamate sentezinde azalmaya sebep olarak uzun süreli potansiyelizasyon (LTP) oluşumunun azalmasına,

böylece sinaptik plastisite ve bellek konsolidasyonunda azalmaya sebep olur (188). Nöroinflamasyon ayrıca sinaptik plastisite ve bellek konsolidasyonu ile ilişkili olan BDNF'in hipokampal gen ekspresyonunu azaltır. BDNF, bellek konsolidasyonunun ilk 24 saatinde ve öncesinde hipokampal-neokortikal etkileşimi uyarmak için gereklidir (189). BDNF, lifli besinlerin bakteriyel fermentasyonu sonucu elde edilen kısa zincirli yağ asitleri (SCFA)'nden de etkilenir. Asetat, butirat ve propionat insanda en çok bulunan SCFA'lardır (190). Bunlar birçok yoldan beyni etkilerler. Bağırsak bariyer bütünlüğünü koruyarak inflamasyonu önler, mukus üretimini artırır, inflamasyon ve hormonal regülasyonu etkiler, vagal afferentlerle etkileşime girer ve histon deasetilaz aktivitesini inhibe ederek BDNF ekspresyonunu artırır, BDNF de pro-inflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder. Ayrıca SCFA'lar doğrudan immün hücrelerini etkiler, histon deasetilaz enzimini inhibe ederek, monosit, makrofaj gibi hücrelerin maturasyonunu inhibe eder böylece IL-12 ve TNF gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimine engel olur (191). Leptin, ghrelin ve insulin gibi metabolik enzimler de SCFA'dan etkilenir. Leptin sinyalizasyonu korteks ve hipokampusta beyin fonksiyonlarını etkiler (192), bu sinyalizasyonun sekteye uğraması Alzheimer, depresyon, bipolar hastalık ve şizofreni ile ilişkilendirilmiştir (193). Farede ghrelin hipokampusta nöronal ve sinaptik fonksiyonu modüle ederken, İnsulin ise sağlıklı populasyonda öğrenme ve belleği etkilemiştir (194). Böylece SCFA'lar bu hormonların üretimini artırarak duygudurumu ve kognisyonu etkilemektedir. Yapılan çalışmalar SCFA'ların bellek üzerine etkisini ortaya koymuştur. Beyin atrofilili farelerde sodyum butirat, öğrenme ve belleği iyileştirken (195), yine başka çalışmada butirat lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen hipokampal inflamasyonu azaltmıştır (196). İnsanda SCFA'lar glucagon-like peptide 1 (GLP1) miktarını artırmıştır (197). GLP1 farelerde, öğrenme ve belleği iyileştirmiş ve hipokampusta nörolojik korunma ve nöroplastisiteyi geliştirmiştir (198). Yine asetat ve butirat bellekte önemli olan serotoninin üretimi ve homeostazında önemli rol oynamaktadır (199). Bağırsak disbiyozu SCFA üretimini sekteye sokar, beyinde inflamasyona sebep olur. Parkinson hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla butirat üreten bakteriler azdır, fakat hayvan modelleri çelişkilidir. Bir çalışmada butirat motor bozukluğa ve dopamin eksikliğine iyi gelirken, başka çalışmada SCFA karışımı nöroinflamasyonu ve motor defisiti artırmıştır. SCFA'lar PH' de semptomları artırabilmektedir (191). Bu çalışmalar

ışığında, Parkinson hastalığında bellek bozukluğuna sebep olan mekanizmanın mikrobiyota profili ile ilişkili olduğu düşünölmüştür.

Çalışmanın amacı

Bu tez çalışmasının amacı, Parkinsoniyel demans ve hafif bilişsel bozuklukta mikrobiyotada izlenen özelliklerin bellek ile ilişkisinin araştırılmasıdır. Araştırma, PHD mikrobiyota ve bellek profil ilişkisi ile ilgili yapılan ilk çalışma olması sebebiyle bundan sonra yapılacak çalışmalar için dayanak oluşturacaktır. Bu çalışma PHD'nin karmaşık biyolojisinin anlaşılmasına katkı sunabilir ve bu sayede erken tanı ya da yeni terapötik tedavilerin tespitine zemin hazırlayabilir.

Hipotez

Parkinson demansında bellek bozukluğuna sebep olan mekanizmalar mikrobiyota profili ile ilişkilidir.

Parkinson hastalarında SCFA üreten bakterilerin sayısı azalırken, inflamasyon ve stresle ilişkili bakterilerin sayısı artmıştır.

5. MATERYAL VE METOT

5.1. Amaç

Parkinsoniyel demans ve hafif bilişsel bozuklukta mikrobiyotada izlenen özelliklerin bellek ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

5.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer

Çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Hastaneler kompleksi Nöroloji Polikliniğinde gerçekleştirilmiştir. İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 31.07.2019 tarihinde onay alınmıştır.

5.3. Çalışma Süresi

Bu çalışma Nisan 2018- Kasım 2021 tarihleri arasında yapılmıştır.

5.4. Katılımcılar

İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne ve Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'ne başvuran 50 yaş ve üzeri, Uzman hekimlerce Parkinsoniyel demans veya hafif bilişsel bozukluk tanısı almış 87 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya gönüllü başvuran 24 sağlıklı birey ise kontrol grubunu oluşturmaktadır.

Hastalar alanında deneyimli nöroloji uzmanları tarafından muayene edilmiş ve Parkinson tanısı, "United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank" kriterleri (200) çerçevesinde konulmuştur.

Hastaların bilişsel durumlarının derecelendirilmesi, MCI tanısı alan grubun ayırt edilmesi ve bu gruba giren hastaların hangi işlevleri bakımından MCI olarak değerlendirildikleri, uygulanan nöropsikometrik testlerin sonuçlarına göre Litvan ve ark. (201) tarafından tanımlanmış olan kriterler çerçevesinde belirlenmiştir. Demans tanısı ise Parkinson hastalarında demans tanısı için Emre ve ark. (202) tarafından tanımlanan kriterler uyarınca, hastaların nöropsikometrik test performanslarının yanı sıra klinik muayeneleri sonucunda bu alanda deneyimli nöroloji uzmanı tarafından konulmuştur. Katılımcıların hepsi gönüllü olur formlarını imzalamışlardır.

5.4.1. Dahil edilme kriterleri

Çalışmaya 50 yaş ve üzeri en az 1 yıl önce Parkinson tanısı almış hafif bilişsel bozukluk veya demanslı bireyler dahil edilmiştir.

5.4.2. Dışlanma kriterleri

Nörolojik muayenede daha önce kafa travması, kanser, inme atağı veya toksik madde maruziyeti bulunanlar ile Lewy cisimcikli demans gibi Parkinson plus sendromlarını düşündürecek semptomlara sahip kişiler ve hafif bilişsel bozukluk ve demansın birlikte seyretmediği pür Parkinson'lu hastalar ve son üç ay içerisinde antibiyotik kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Fekal numune veremeyen ve ayrıca dizileme sonrası okuma sayısı on bin altı olanlar yine bu tez çalışmasının dışında bırakılmıştır.

5.5. Veri Toplama Araçları

Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan hastalık öyküsü, kullandıkları ilaçlar, geçirdikleri operasyonlar ve demografik verileri alınmıştır.

5.5.1. Demografik verilerin kaydedilmesi

Çalışmada tüm katılımcıların cinsiyet, yaş, eğitim, meslek ve emeklilik bilgileri alınmıştır.

5.5.2. Değerlendirme testleri

5.5.2.1. Sözel Bellek Süreçleri Testi

Sözel Bellek Süreçleri Testi, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Öktem tarafından SBST adıyla yapılan, bir kelime listesini öğrenmeye dayalı bir testtir (203).

SBST, 15 kelimedenden oluşan bir listeden bireyin aklında kalan kelimelerin puanlanması ile değerlendirilmektedir. Kelime listesi, her kelime tane tane ve arası birer saniye sürecek şekilde toplam on kez yüksek sesle okunur ve bireyden her tekrar sonunda kendisine okunan kelimelerden aklında kalanları sıra fark etmeksizin söylemesi istenmektedir. Yaklaşık otuz dakika sonra uzun süreli bellek değerlendirmesi için, kelimeler bu sefer okunmadan bireyden aklında kalan kelimeleri

söylenmesi istenmektedir. Hatırlayamadığı kelimeler var ise esas listedeki kelimelerin yanında her birinin fonetik ve semantik çağrışım yapan kelimeleri de içeren uzun bir liste okunarak bireyin esas listedeki kelimeleri tanıması beklenmektedir.

İlk tekrarın sonunda hatırladığı kelime sayısı anlık öğrenme puanına, on tekrar sonunda toplam öğrenme puanına bakarak öğrenme becerisi değerlendirilmektedir.

Uygulanması sırasında ilk okuma süresindeki kısa süreli sözel bellekte; anlık bellek, bilginin öğrenilmesi, akılda tutması ve geri çağırıp söylenmesi değerlendirilmektedir. 30 dakika sonra uzun süreli sözel bellekte ise; hatırlama, uzun süreli serbest hatırlama ve geciktirilmiş tanıma değerlendirilmektedir.

5.5.2.2 Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası

Yesavage ve arkadaşları tarafından geliştirilip geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Elli yaş üzeri geriatrik olguları depresif duygudurum açısından değerlendirmek amacıyla uygulanmaktadır (204)

Öz bildirim dayalı, yaşlı bireylere yönelik, otuz sorudan oluşmaktadır. Başta uyku bozuklukları, cinsel işlev bozukluğu, vücutta ağrı ve sızılar gibi somatik belirtiler olmak üzere depresyon dışı nedenlerle de oluşabilecek belirtilerin yer almadığı, yanıtları sadece “evet” ya da “hayır” şeklinde olan bir ölçektir (205).

Depresyon lehine her yanıt 1 puan, diğer yanıtlar 0 puan değerindedir. 30 maddenin 10’u olumsuz, 20’si ise olumlu olarak kurgulanmıştır. “Geçtiğimiz hafta” şeklinde bir zaman periyodunu sorgulamaktadır. Ölçeğin kesme noktası 13/14 olarak kabul edilmektedir. Ölçek skor dağılımına göre 0-10 arası normal, 10-19 arası ılımlı depresyon, 19 ve üstü ağır depresyonu göstermektedir. Ölçeğin geçerliği ve güvenilirliğinin hastaların bilişsel yıkım derecesine bağlı olduğu saptanmıştır (206).

5.5.2.3. Standardize Mini Mental Test (MMSE)

Standardize Mini Mental Test (MMSE), oryantasyon, dikkat, hafıza, dil ve görsel-uzaysal becerilerin testlerini içeren, yaşlılarda yaygın olarak kullanılan bir bilişsel işlev testidir; Klinikte yaygın olarak kullanılır. Kısa süre içerisinde bireylerin bilişsel işlevleri hakkında bilgi verir.

Eđitime dayalı eřik deęeri (cut-off skor); Eđitim seviyeleri 7. sınıf veya daha dūřuk olan bireylerde, 22 veya daha dūřuk puan; lise seviyesinde olan (ancak mezun olmayan) bireylerde, 24 veya daha dūřuk puan; lise mezunu olanlarda 25 veya daha dūřuk puan; Őniversite veya Őzeri olanlarda 26 veya daha dūřuk puan alan bireyler riskli olarak dūřĖnőlmektedir (207).

5.5.2.4. Klinik Demans Derecelendirme Őlęęi (CDR)

İşlevsel yıkımı değerlendirmek ve demansı evrelendirmek amacıyla uygulanmaktadır. Sık kullanılan global derecelendirme Őlęeklerinden birisidir. 1982 yılında, Hughes vd. tarafından geliştirilen Őlęęin, gĖnőmőzde kullanılan skortlama sistemi 1993 yılında Morris vd. tarafından belirlenmiştir.

Farklı işlevsel alanları Őlęen altı alt başlıktan oluşmaktadır. Alt başlıklar bellek, oryantasyon, yargılama ve problem çözme, ev dışında işlevsellik, ev yaşamı ve hobiler, kişisel bakım konularından oluşmaktadır. Puanlama; 6 maddeden oluşan Őlęęin her alt başlığı 0 – 0,5 – 1 – 2 – 3 puanlarından biriyle skorlanmaktadır. TĖm alt başlıklar puanlandıktan sonra hastalığın evresine karar vermede bellek ekseninin skoru baz alınmaktadır. En az 3 eksenin puanı bellek ekseninden farklı (ŭçő birden bellek ekseninin ũstőnde veya altında) değilse evre bellek ekseni puanı ile aynıdır. Eğer 3 eksenin puanı bellek ekseninden farklıysa o alanların puanı evreyi belirlemektedir.

Evreleme; Evre 0: normal yaşlılık, Evre 0,5: hafif bilişsel bozukluk, Evre 1: erken evre demans, Evre 2: orta evre demans, Evre 3: ileri evre demans olarak nitelendirilir. Ayrıca 6 eksenin puanlarının toplamı “Kutu Toplamları Skoru” olarak da alınarak, Őlęek işlevsellik bozulma Őlęęi olarak da kullanılabilir (208).

5.5.3. Fekal Örnekler

5.5.3.1. Örneklerin toplanması

Örneklerin toplanması için katılımcılara gaita toplama kabı verilmiştir. Toplanan Örnekler turuncu kapaklı steril gaita tőpőnde analizlerin yapılacağı zamana kadar -80 °C’de bekletilmiştir.

5.5.3.2. DNA izolasyonu

DNA izolasyonu DNeasy® PowerSoil Kiti (QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Germany) üreticinin protokolünde aşağıdaki modifikasyonlar yapılarak kullanıldı.

-80'den alınan fekal örneklerinden steril bistüri ile yaklaşık 200 mg kadar parça alınarak PowerBead tüpüne eklendi. Daha sonra üzerine DNeasy® PowerSoil Kitinin C1 solüsyonu (60µl) eklendi.

Numuneler, Next Advance Bullet Blender (seviye 4'te 30 s, buz üzerinde 30 s inkübasyon ve seviye 4'te 30 s) kullanılarak bead-bug homojenizer ile homojenize edildi. Beat beating adımı sonrasında, üreticinin protokolü herhangi bir değişiklik yapılmadan takip edildi.

5.5.3.3. Kütüphane oluşturma ve sekanslama

16S rRNA geninin V3-V4 bölgeleri, F-5'-CCTACGGGNGGCWGCAG-3' ve R-5'-GACTACHVGGGTATCTAATCC-3' evrensel bakteri primerleri ile amplifiye edildi. Amplikon kitaplıkları Illumina'nın 16S metagenomik dizileme kitaplığı hazırlama protokolü izlenerek hazırlandı ve MiSeq platformu ve 2x250 eşleştirilmiş uç kiti kullanılarak dizilendi. Çalışma başına bir ekstraksiyon negatif kontrolü ve bir şablonsuz PCR kontrolü ile birlikte toplam 129 numune dizildi. Protokol herhangi bir değişiklik yapılmadan takip edildi.

5.5.3.4. Fekal Mikrobiyota Analizi

Ham dizileme verileri, SILVA v.132 veri tabanı (209) kullanılarak Nephela platformu (v.1.6, <http://nephele.niaid.nih.gov>) (210) üzerinden analiz edildi. Kontaminant diziler, negatif kontrol numunelerine dayalı olarak dekontam paketi (211) kullanılarak tanımlandı ve çıkarıldı. Sonraki analizlere yalnızca en az 10 örnekte bulunan ASV'ler dahil edildi. Örnekler, alfa ve beta çeşitlilik analizlerinden önce minimum örneklem derinliğine (11,503 okuma) seyreltme (rarefaction) yapılarak indirildi. Bununla birlikte, MaAsLin2 kullanılmadan önce herhangi bir seyreltme gerçekleştirilmedi, çünkü bu araç dahili normalizasyon adımlarını içerir ve önceden seyrekleştirme gerektirmez. Çeşitlilik analizleri QIIME2 (212) ve phyloseq (213).

kullanılarak yapılırken, cinsler arasındaki potansiyel ilişkileri incelemek için MaAsLin2 için (214) kullanıldı.

Bray-Curtis benzerlik indeksi (Bray ve Curtis 1957) ve benzerliğin Jaccard indeksi (Jaccard, 1908) mesafe matrisi elde etmek için kullanıldı. Örnekler arasındaki mikrobiyal komünite yapılarındaki benzerlikler ilk önce ana koordinat analizi (principle coordinate analysis - PCO) (sınırlandırılmamış) kullanılarak gösterildi. Topluluk yapılarındaki farklılıklar gösterildi.

Gruplar arasındaki arasındaki relatif bakteriyel taksonları tanımlamak için Linear Discriminant Analizi (LDA) Effect Size (LEfSe) kullanıldı. LEfSe analiz sonuçları, MicrobiomeAnalyst (215) kullanılarak elde edildi. Yine MicrobiomeAnalyst üzerinden Alfa ve Beta çeşitlilik ile filum ve aile seviyesinde bolluk profili gösteren alan grafikleri elde edildi.

5.6. İstatistiksel Analiz

Demografik ve nöropsikometrik test bulguları istatistiksel analizi için “SPSS® (Statistical Package for Social Science) 22.0 for Windows” Programı (216) (Chicago, ABD) kullanıldı.

1502 Operasyonel Taksonomik Unite'den, sıfır olmayan (non-zero) % 20 üzeri kabul ettiğimizde 111 çalışma katılımcısının en az %20'sinde (yani en az 22 hastada)sıfırdan büyük değere sahip örnekler analize dahil edildi ve 197 out aday OUT olarak modele dahil edildi. Benzer şekilde 197 cinsin de, aynı kriterler kullanılarak, 97'si aday cins olarak modellemeye dahil edildi. Her bir OTU'nun ve cinsin istatistiksel anlamlılıkları, ham bolluk (abundance) üzerinden değil, Log-2 transformasyonu uygulanmış göreceli bolluk (relative abundance) değerleri üzerinden gerçekleştirildi.

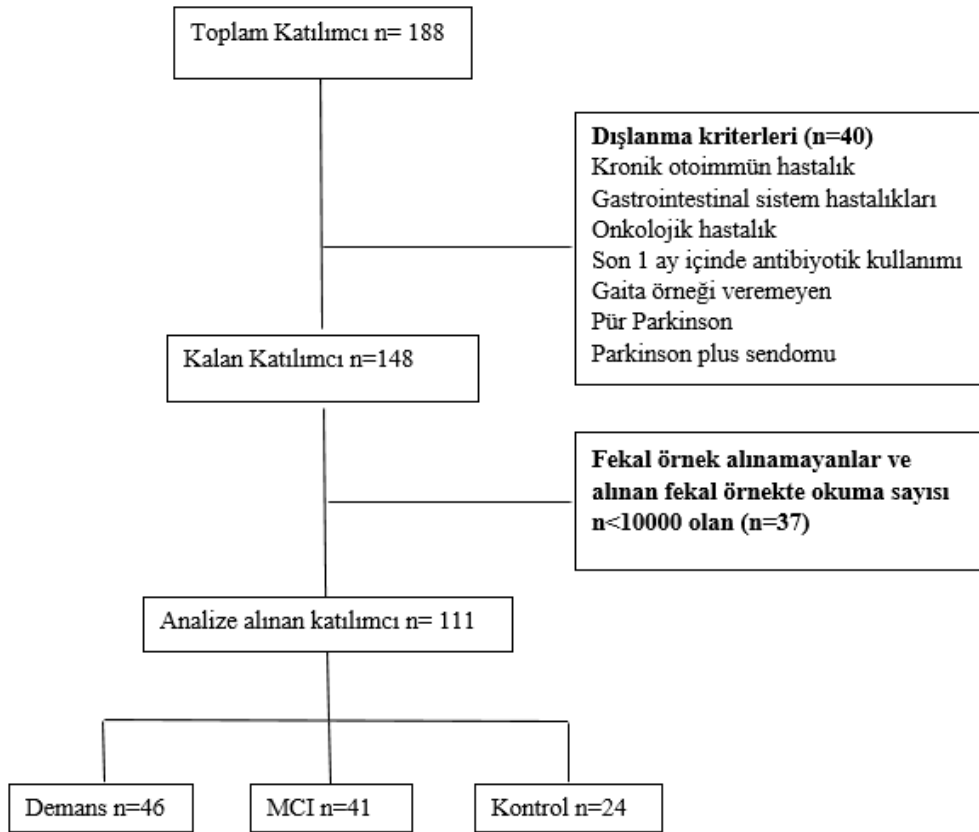
Modelleme aşamasında, önce her bir çıktı değişkeninin, cins ve OTU'lardan bağımsız, cinsiyeti, yaş, eğitim, GDS, ve ilaç kullanımı ve Çalışma Grubu'na (yani Kontrol, MCI ve Demans) bağlı bir baz model (base model) tesbit edildi. OTUların ve cinslerin istatistiksel anlamlılığı iki farklı modelde test edildi: Birinci modelde, OTUların ve cinslerin Çalışma Grubu'yla (yani Kontrol, MCI ve Demans) etkileşim

terimi modele dahil edildi ve etkisi Çalışma Grubu'na göre anlamlı derecede değişen belirteçlerin belirlenmesi hedeflendi; ikinci modelde, OTUlar ve cinsler modele etkileşim terimi olmadan dahil edildi ve etkisi Çalışma Grubu'na göre değişmeyen ve fakat çıktı değişkenleri üzerinde baz modele anlamlı derecede katkı sağlayan belirteçlerin belirlenmesi hedeflendi. 0.05 düzeyinde anlamlı olan mikrobiyota belirteçlerin, ortak etkilerinin olup olmadığı da, Stepwise (Aşamalı) modelleme yaklaşımı kullanılarak test edildi. Bu modellerden, hem ham p-değerleri, hem de Benjamini-Hochberg False Discovery Rate (FDR) yaklaşımı kullanılarak p ve q değerleri rapor edildi.



6. BULGULAR

Bu tez çalışmasına toplam 188 katılımcı alınmış, nörolojik muayenede daha önce kafa travması, inme atağı veya toksik madde maruziyeti bulunanlar ile Parkinson plus sendromlarını düşündürecek semptomlara sahip kişiler çalışma dışı bırakılmıştır (n=40). 60 Parkinson demansı, 58 Parkinson hafif bilişsel bozukluk, 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 148 katılımcı alınmış, bu katılımcılardan fekal örnek alınamayanlar ve alınan fekal örnekte okuma sayısı $n < 10000$ olanlar bu tez çalışmasının dışında bırakılmıştır (n=37). Analize dahil edilen, n=46 parkinsoniyel demans, n=41 parkinsoniyel hafif bilişsel bozukluk (MCI) ve n=24 kontrol grubu ile bulgular elde edilmiştir.



Şekil 6.1 Katılımcı sayıları ve analize dahil edilen katılımcıların gruplara göre dağılımları.

6.1. Demografik ve Klinik Veriler

Parkinson Hastalığı tanılı bireyler İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Medipol Üniversitesi Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Merkezi (PARMER) ve Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran hastalardan seçildi. Bireyler nöropsikometrik test bataryasında aldıkları test puanları çerçevesinde ilgili kriterlere (202) (201) göre hafif bilişsel bozukluk ve demans grubu olarak belirlendi. Kontrol grubu çoğunluğu hasta yakınları olmak üzere gönüllü katılımcılardan oluşturuldu.

Demans grubundaki 46 bireyin 17'si kadın katılımcılardan oluşmaktaydı. Bireylerin yaş ortalamaları $71,63 \pm 7,61$ ' di (Tablo 6.1). Eğitim ortalamaları yıl olarak $5,28 \pm 4,54$ ' tü (Tablo.6.1). Okuryazarlığı olmayanlar grubun %23,91'ini oluşturmaktaydı. Beş yıl okumuş bireyler grubun %41,30'unu oluşturmaktaydı.

MCI grubundaki 41 bireyin 13'ü kadın katılımcılardan oluşmaktaydı. Bireylerin yaş ortalamaları $66,8 \pm 9,47$ 'di (Tablo 6.1). Eğitim ortalamaları yıl olarak $6,90 \pm 5,01$ 'di (Tablo.6.1). Okuryazarlığı olmayanlar grubun %17,07'sini oluşturmaktaydı. Beş yıl okumuş bireyler grubun %36,59'sini oluşturmaktaydı.

Kontrol grubundaki 24 bireyin 14'ü kadın katılımcılardan oluşmaktaydı. Bireylerin yaş ortalamaları $59,79 \pm 8,62$ 'di (Tablo 6.1). Eğitim ortalamaları yıl olarak $10,42 \pm 5,26$ ' di (Tablo.6.1). Okuryazar olmayan birey yoktu. Beş yıl okumuş bireyler grubun %37,50'sini oluşturmaktaydı. Her üç grupta da çoğunluğu beş yıl okumuş bireyler oluşturmaktaydı.

Yaş dağılımları ve eğitim dağılımları gruplar arası anlamlı farklılık oluşturmaktaydı ($p < 0,001$). Gruplar arası cinsiyet dağılımları anlamlı olarak farklılık göstermemekteydi.

Tablo 6.1 Parkinson Demografik ve Klinik Verileri. Klinik demans derecelendirme ölçeği (CDR), Geriatrik Depresyon Ölçeği ve Mini mental test (MMSE) ve SBST bulguları. (ANOVA Analizi)

	Demans	MCI	Kontrol	p değeri
	Ort ± StS	Ort ± StS	Ort ± StS	
Yaş Dağılımı	71,63 ± 7,61 (54 – 87)	66,8 ± 9,47 (43 – 81)	59,79 ± 8,62 (48 – 78)	<0,001
Eğitim dağılımı	5,28 ± 4,54 (0-16)	6,90 ± 5,01 (0-17)	10,42 ± 5,26 (5-20)	<0,001
Cinsiyet dağılımı	%36.96 K	%31.71 K	%58.33 K	=0,096
CDR	1,27 ± 0,59	0,5 ± 0,00	0,00 ± 0,00	<0,001
GDÖ	10,43 ± 7,17	7,23 ± 6,26	3,91 ± 5,21	<0,001
MMSE	18,63 ± 4,92	23,88 ± 2,70	27,83 ± 1,83	<0,001
BPHDÖ	49,6 ± 18,6	34,5 ± 16,7	-----	<0,001
HYE	2,7 ± 1,0	1,8 ± 0,8	-----	<0,001
SBST Anlık Bellek	2,07 ± 1,4	3,29 ± 1,47	5,58 ± 2,14	<0,001
SBST Toplam Öğrenme	41,02 ± 16,67	67,41 ± 17,71	107,04 ± 23,07	<0,001
SBST Kendiliğinden Geri Getirme	2,46 ± 2,91	6,10 ± 2,97	11,42 ± 2,26	<0,001
SBST Tanıma	4,70 ± 3,21	6,59 ± 2,68	4,42 ± 2,04	<0,001
SBST Toplam Hatırlama	7,89 ± 3,88	13,29 ± 2,07	14,83 ± 0,38	<0,001

6.1.1. Klinik testlerin gruplar arası karşılaştırılması

Klinik demans derecelendirme ölçeği (CDR), Geriatrik Depresyon Ölçeği ve Mini mental test (MMSE) bulguları Tablo 6.1’te gösterilmiştir. En düşük depresyon bulguları kontrol grubunda görülürken, en yüksek depresyon bulguları demans grubunda görülmüştür. MMSE, GDÖ ve CDR parametrelerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (p<0,001)

6.1.2. Sözel bellek süreçleri testinin gruplar arası karşılaştırılması

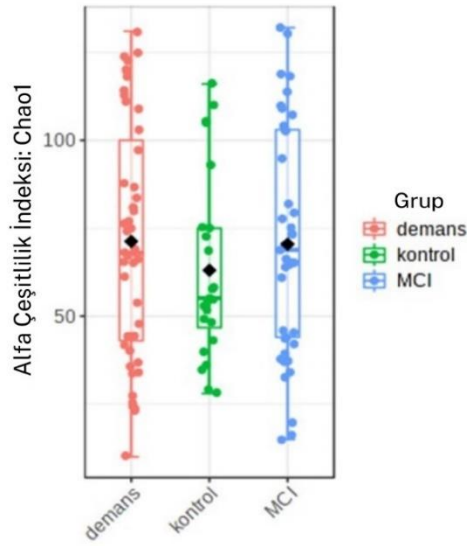
Öktem sözel bellek süreçleri testi (SBST) gruplar arası karşılaştırılmasından elde edilen bulgular Tablo 6.1’de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırıldığında, SBST

anlık bellek, SBST uzun süreli bellek, SBST tanıma, SBST öğrenme ve SBST toplam hatırlama puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p < 0,001$)

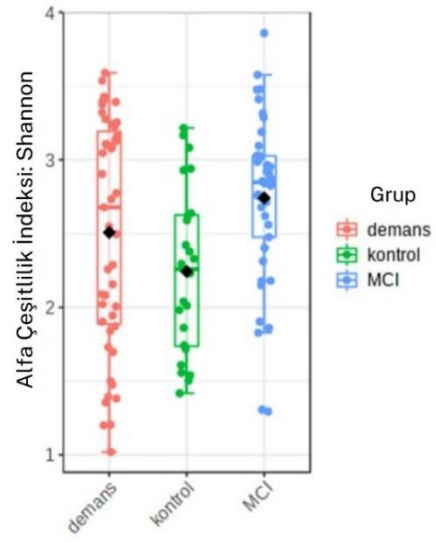
6.2. Biyoinformatik Analiz

6.2.1. Alfa çeşitlilik

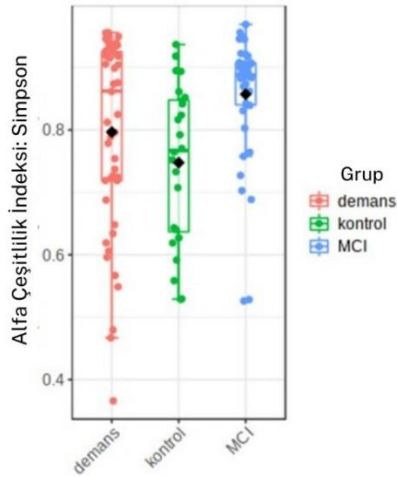
PH hastalarında bağırsak mikrobiyotasının taksonomik paterninin değerlendirilmesi ile, Chao1 indeksi ile hesaplandığında alfa çeşitlilik anlamlı bulunmazken, Shannon ve Simpson indekslerinde gruplar arası anlamlı farklılık görülmüştür.



p: 0.56157; [ANOVA] F: 0.58009



p: 0.01485; [ANOVA] F: 4.3766

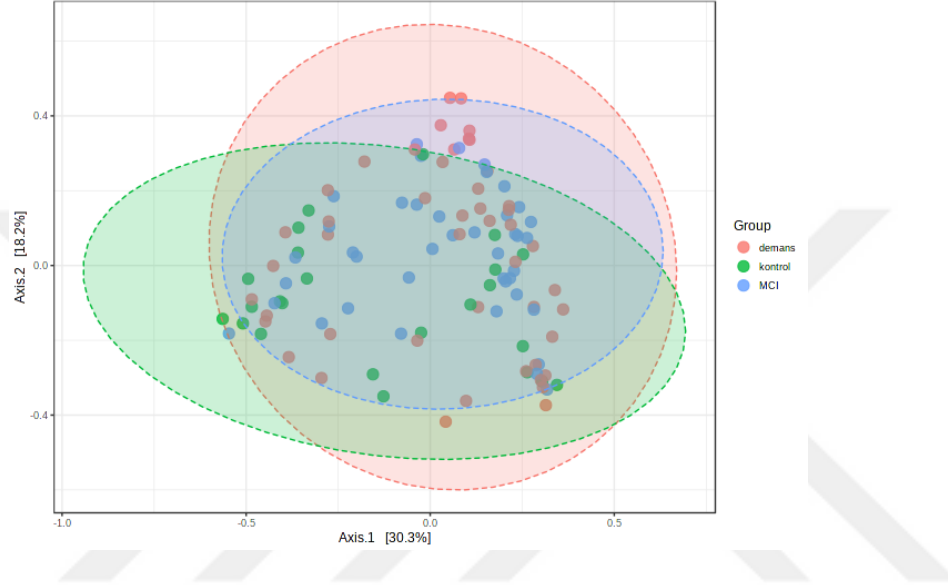


Şekil 6.2 Alfa çeşitlilik, sırasıyla Chao1, Shannon ve Simpson indeksleri ile gösterilmiştir. p: 0.0049128; [ANOVA] F: 5.5838

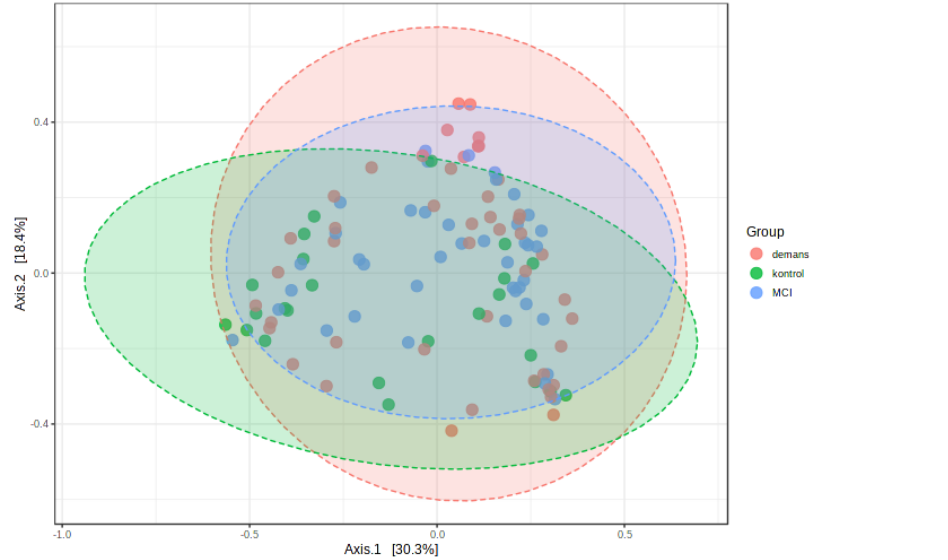
6.2.2. Beta çeşitlilik

6.2.2.1. Cins seviyesinde beta çeşitlilik

A)



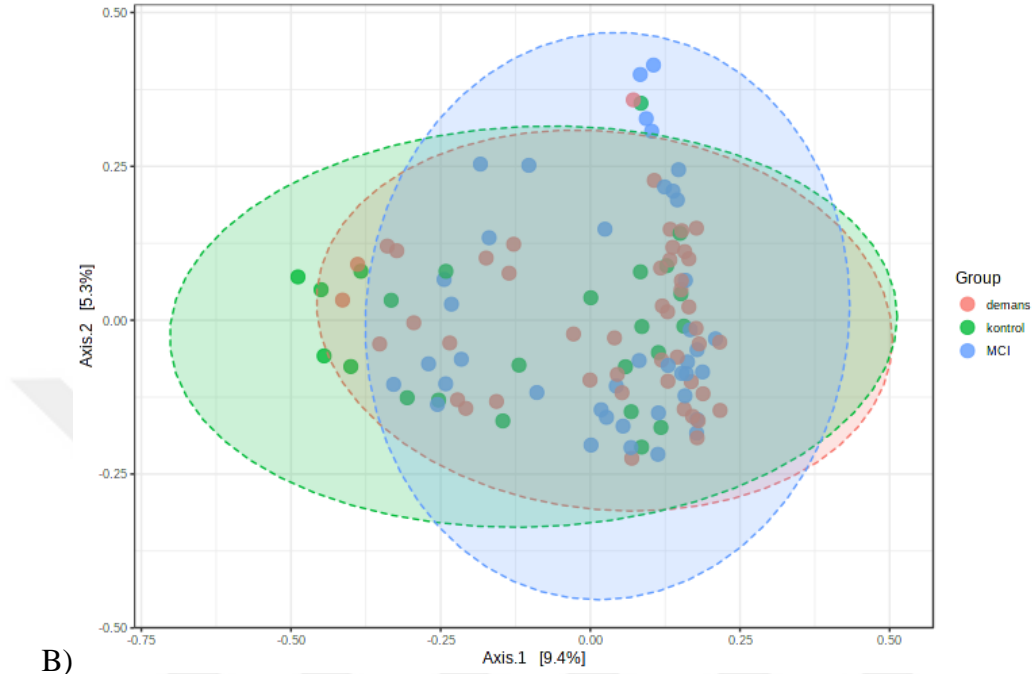
B)



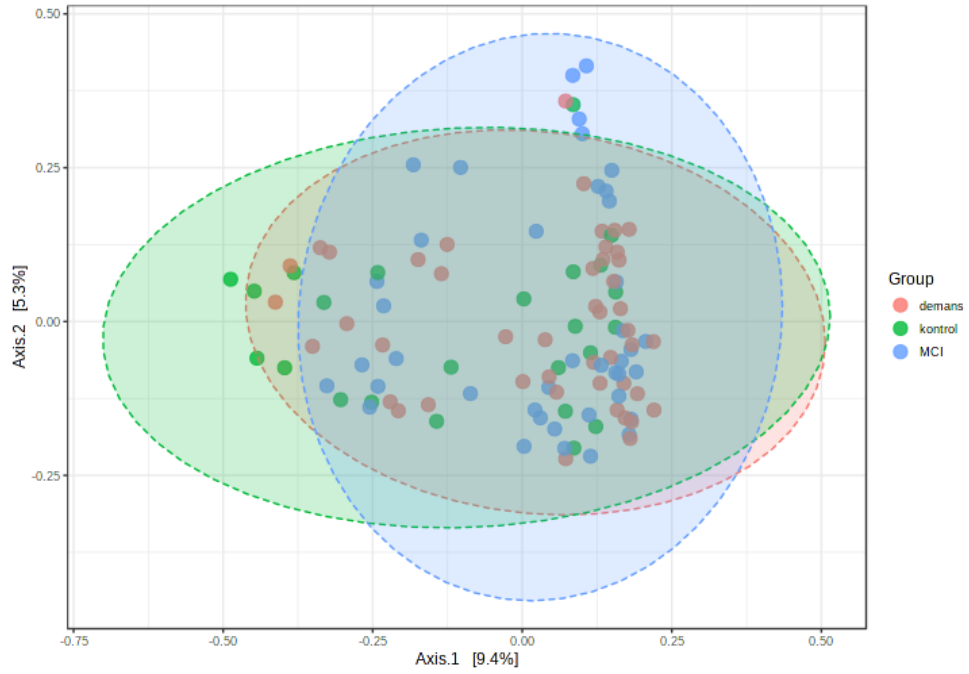
Şekil 6.3 Cins seviyesinde Beta Çeşitlilik. Bray-Curtis İndeksi, PCoA (Temel koordinat analizi) A) Permutasyonel ANOVA (PERMANOVA) F-değeri: 3.4261; R-squared: 0.059146; p < 0.002 B) Grup Dağılımlarının Homojenliği (PERMDISP) F-değeri: 8.0778; p-değeri: 0.00053789

6.2.2.2. ASV seviyesinde beta çeşitlilik

A)



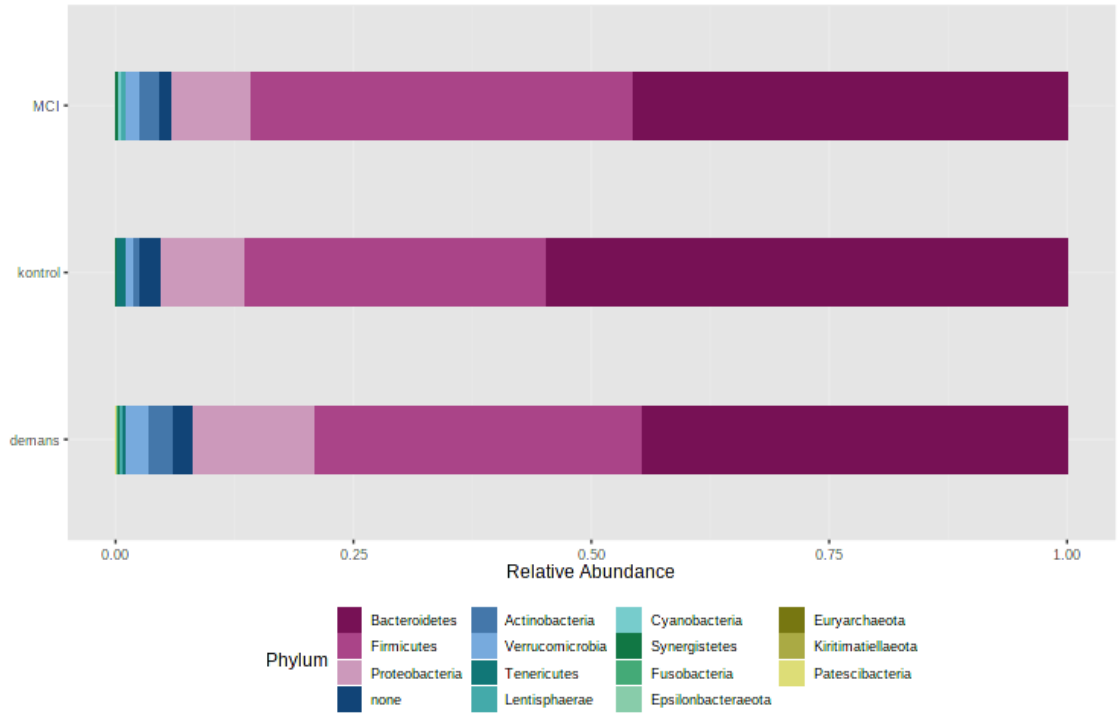
B)



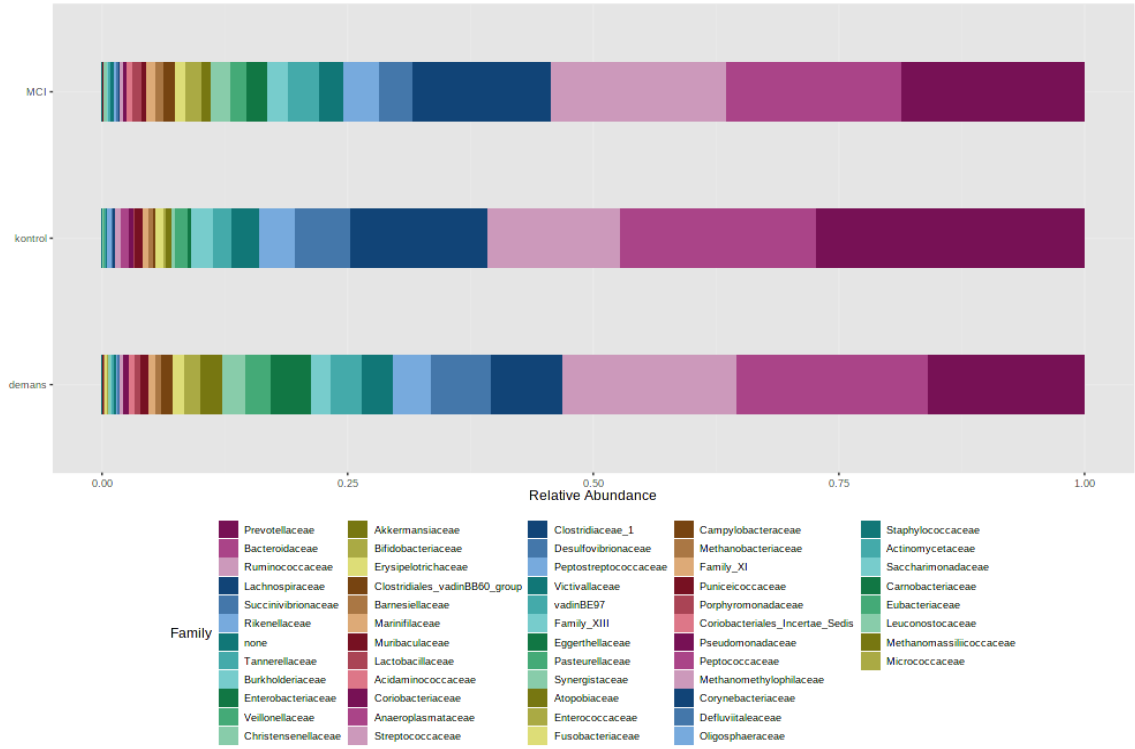
Şekil 6.4 ASV Seviyesinde Beta çeşitlilik. Bray-Curtis İndeksi, PCoA (Temel koordinat analizi), A) Permutasyonel ANOVA (PERMANOVA): F-değeri: 1.6164; R-squared: 0.028805; $p < 0.002$ B) Grup Dağılımlarının Homojenliği (PERMDISP) F-değeri: 3.1163; p -değeri: 0.04833

6.2.3. Gruplar arası Fekal mikrobiyota bulguları

Fekal örneklerdeki taksonomik olarak relatif (yüzdeler) oranları Şekil 6.5’de filum seviyesinde; Şekilde 6.6’da ise aile seviyesinde gösterilmiştir. Filum seviyesinde tüm gruplarda ortalama %83 ile en çok *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* filumları bulunmuştur. *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* ve *Actinobacteria* filumlarının kalan %13’ünü oluşturduğu bulunmuştur. Şekil 6.6 ’de gösterilen oranlara bakıldığında aile seviyesinde gruplarda en çok *Prevotellaceae*, *Lachnospiraceae*, *Bacteroidaceae*, *Ruminococaceae*, *Succinivibrinoceae* ve *Rikenellaceae* bakteri ailelerinin yaklaşık %76 relatif oranı oluşturduğu bulunmuştur.



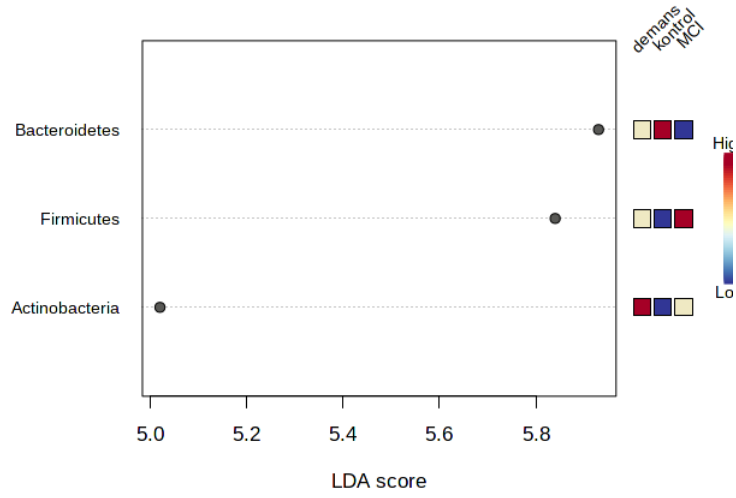
Şekil 6.5 Filum seviyesinde demans, MCI ve kontrol gruplarının taksonomik bileşimleri. Her filum farklı renklerle ifade edilmiştir. 16S rRNA bölgesinin V4-V4 bölgesine dayanarak bakteri filumlarının nispi bolluğu belirtilmiştir. Sütunlarda biyolojik kopya sayısı, ortalama topluluğun %1'inden fazlasında bulunan taksonlar gösterilmektedir.



Şekil 6.6 Aile seviyesinde demans, MCI ve kontrol gruplarının taksonomik bileşimleri. Her Aile farklı renklerle ifade edilmiştir. 16S rRNA bölgesinin V4-V4 bölgesine dayanarak bakteri filumlarının nispi bolluğu belirtilmiştir. Sütunlarda biyolojik kopya sayısı, ortalama topluluğun %1'inden fazlasında bulunan taksonlar gösterilmektedir.

6.2.3.1. Filum seviyesinde karşılaştırılması

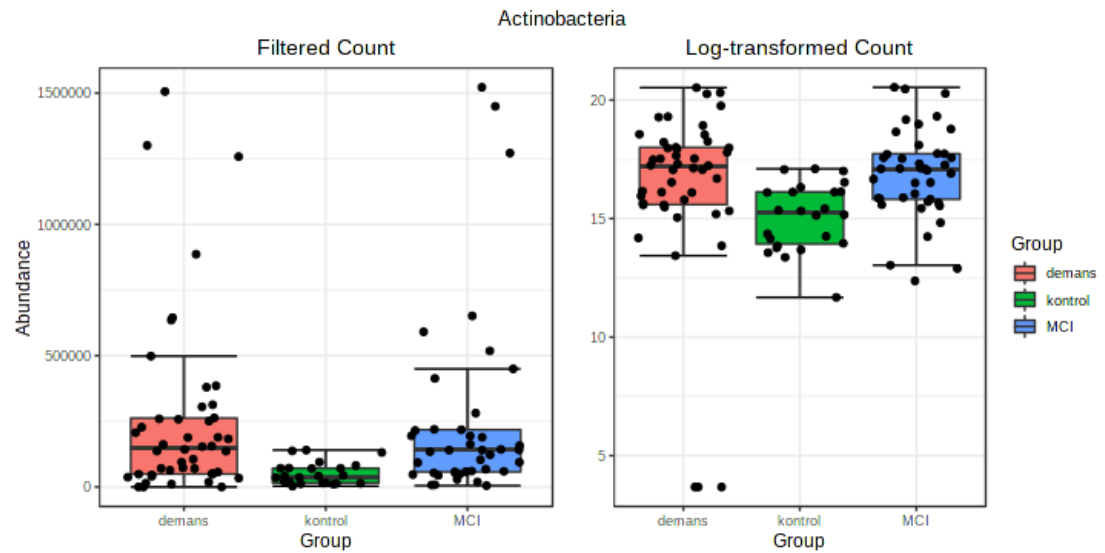
Gruplar arası filum seviyesi fekal mikrobiyota bulguları Şekil 6.7'de gösterilmiştir. *Bacteroidetes* bolluğu en az demans grubunda, en çok kontrol grubunda görülmüştür. *Firmicutes* bolluğu en çok MCI grubunda, en az kontrol grubunda bulunmuştur. *Actinobacteria* filumunun ise demans şiddeti arttıkça bolluğu artmıştır.

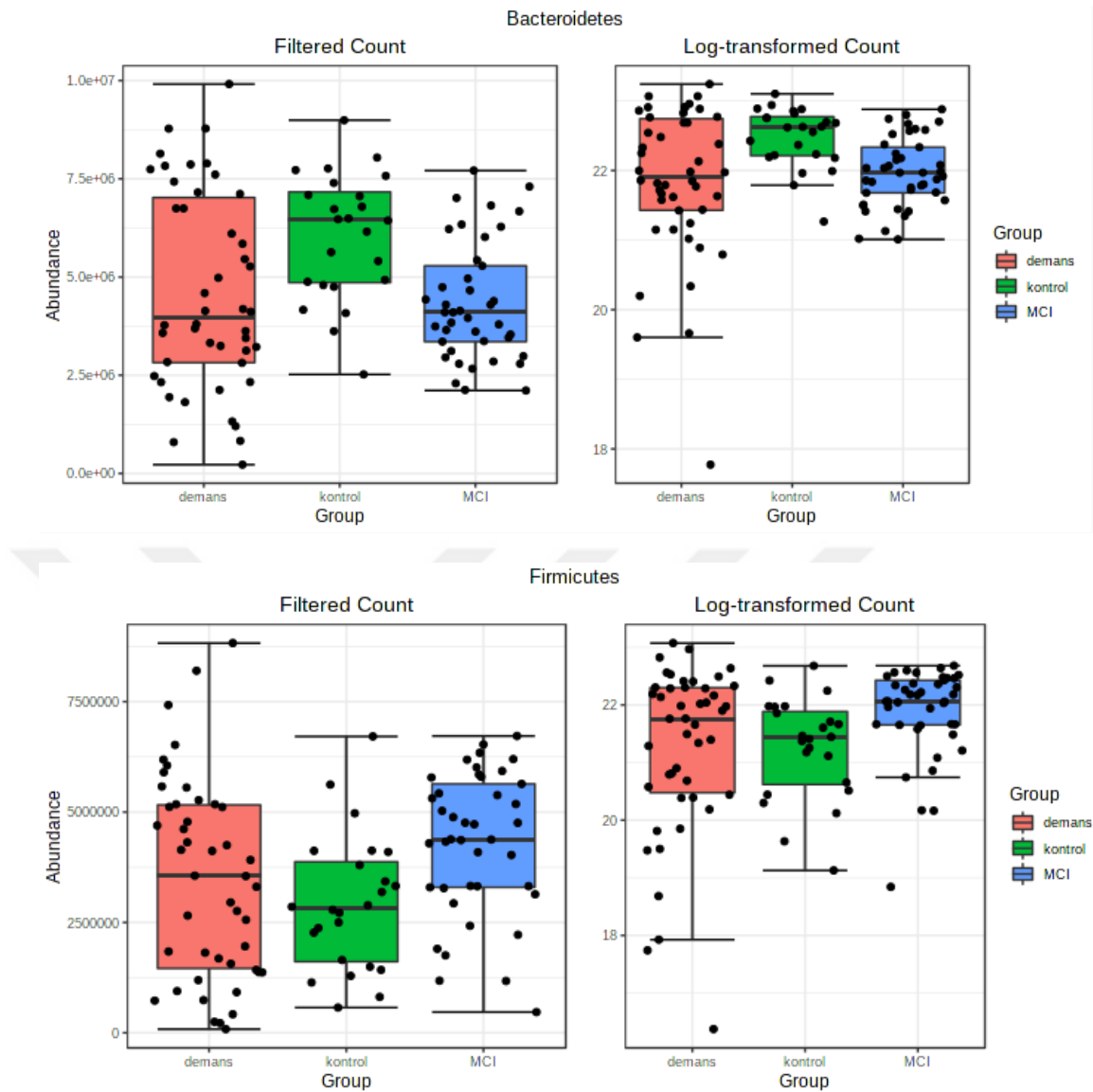


Şekil 6.7 Linear Discriminant Analysis (LDA) Effect Size (LEfSe), Bakteri Filumu gruplar arası karşılaştırılması.

Tablo 6.2 Linear Discriminant Analysis (LDA) Effect Size (LEfSe), Bakteri Filumu gruplar arası karşılaştırılması.($p < 0.05$ FDR ayarlı)

FİLUM SEVİYESİ	p değeri	FDR	demans	kontrol	MCI	LDA skoru
<i>Actinobacteria</i>	1.447E-4	0.0021705	259000.0	50485.0	254460.0	5.02
<i>Bacteroidetes</i>	0.0025084	0.018813	4614800.0	6061600.0	4346200.0	5.93
<i>Firmicutes</i>	0.0076241	0.038121	3496200.0	2924300.0	4293700.0	5.84





Şekil 6.8 DESeq2 analizi, Negatif binomiyal Wald testi. Filum seviyesinde gruplar arası anlamlı farklı bulunan bakteri filumları ($q < 0,05$).

6.2.3.2. Sınıf seviyesinde karşılaştırılması

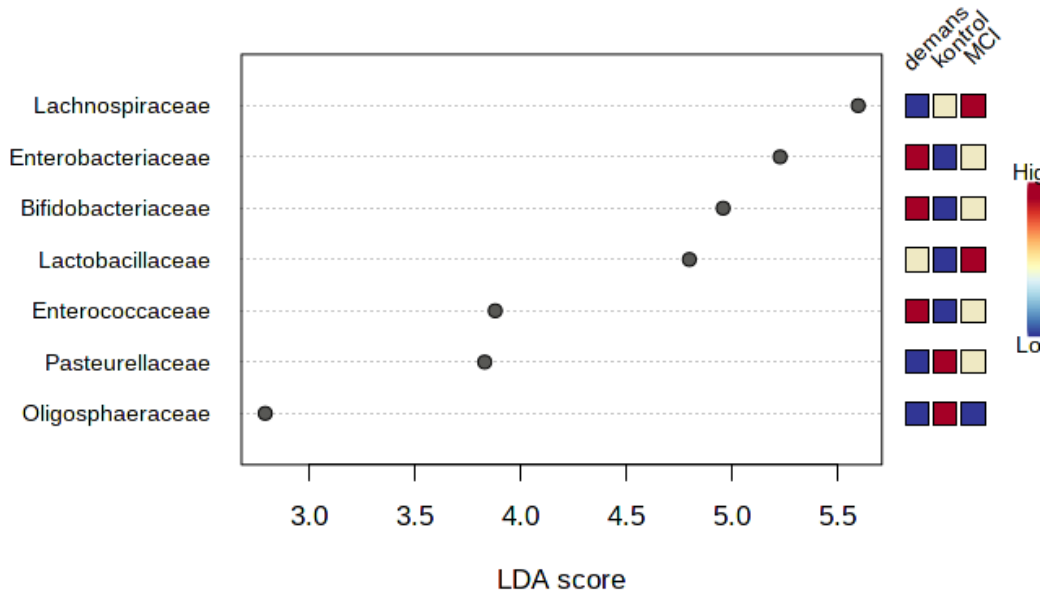
Bakteri sınıflarının gruplar arası karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgulardan istatistiksel olarak anlamlı olanlar Tablo 6.3’de gösterilmiştir ($p < 0,05$). *Actinobacteria* sınıfı görece bolluğu en fazla demans grubunda bulunurken en az kontrol grubunda bulunmuştur, *Oligosphaeria* bolluğu hem demans hem MCI grubunda azalmıştır. *Bacteroidia* sınıfının bolluğu ise en çok kontrol en az MCI grubunda bulunmuştur.

6.2.3.3. Grup seviyesinde karşılaştırılması

Bakteri gruplarının gruplar arası karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgulardan istatistiksel olarak anlamlı olanlar Tablo 6.4'de gösterilmiştir ($p < 0,05$). *Enterobacteriales* ve *Bifidobacteriales* bakteri gruplarının görece bolluğu en fazla demans grubunda görülürken, en az kontrol grubunda bulunmuştur. *Pasteurellales* bakteri grubunun bolluğu ise en çok kontrol grubunda bulunurken, demans grubunda azalmıştır. *Oligosphaerales* bakteri sınıfının bolluğu ise hem demans hem MCI grubunda azalmıştır.

6.2.3.4. Aile seviyesinde karşılaştırılması

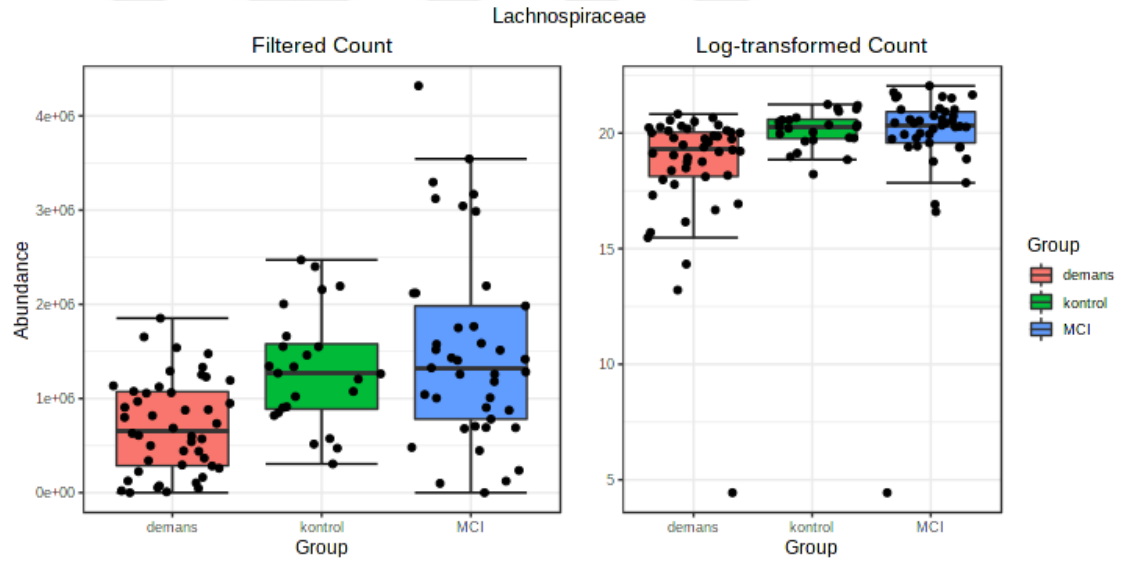
Fekal mikrobiyotadan alınan bakteri ailelerinin gruplar arası karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgulardan istatistiksel olarak anlamlı olanlar Tablo 6.5'de gösterilmiştir. *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacteriaceae* ve *Enterococcaceae* bakteri ailelerinin bolluğu demans grubunda çok iken, kontrol grubunda az görülmüştür. *Lachnospiraceae* ve *Lactobacillaceae* ise en çok MCI grubunda görüşmüştür. *Pasteurellaceae* ve *Oligosphaeraceae* bolluğu ise en çok kontrol grubunda görüşmüştür.



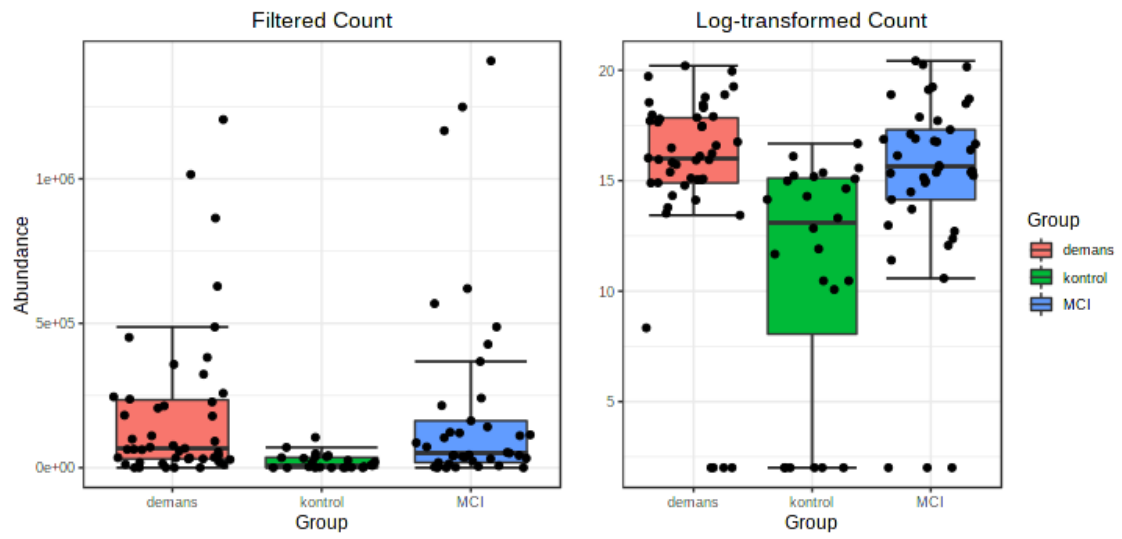
Şekil 6.9 Linear Discriminant Analysis (LDA) Effect Size (LEfSe), Bakteri Ailesi gruplar arası karşılaştırılması.

Tablo 6.3 Linear Discriminant Analysis (LDA) Effect Size (LEfSe), Bakteri Ailesi gruplar arası karşılaştırılması (P < 0.05 FDR-ayarlı, AİLE Seviyesi).

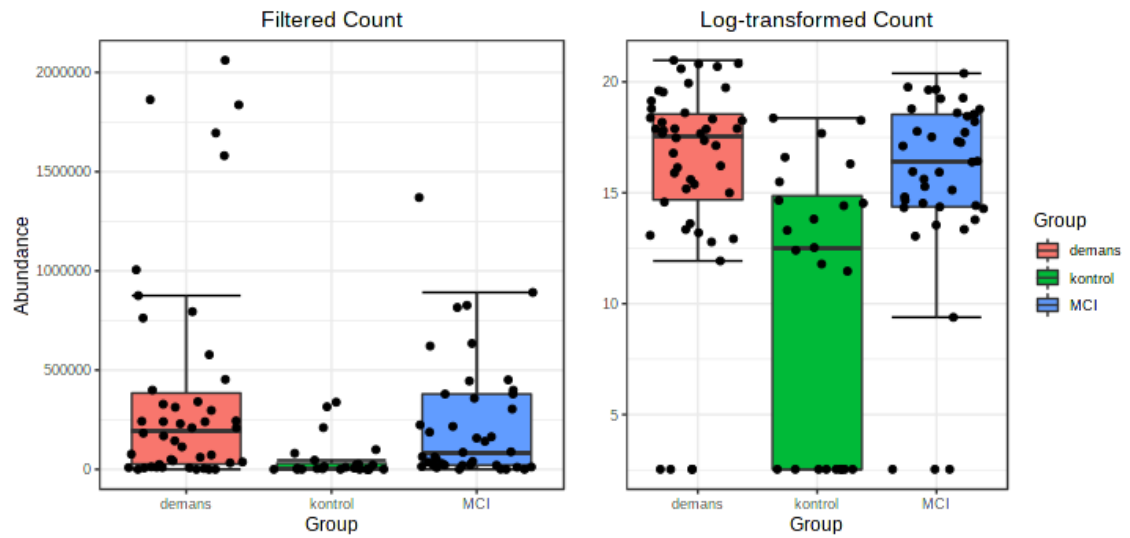
AİLE SEVİYESİ	<i>p</i> değeri	FDR	demans	kontrol	MCI	LDA
<i>Lachnospiraceae</i>	1.7093E-5	9.5721E-4	708230.0	1304400.0	1510200.0	5.6
<i>Bifidobacteriaceae</i>	9.3228E-5	0.0019765	187510.0	20888.0	201940.0	4.96
<i>Enterobacteriaceae</i>	1.0589E-4	0.0019765	388230.0	50132.0	234050.0	5.23
<i>Lactobacillaceae</i>	0.0021374	0.029923	78714.0	9109.3	135620.0	4.8
<i>Pasteurellaceae</i>	0.0029891	0.031508	2420.3	15761.0	8028.6	3.82
<i>Enterococcaceae</i>	0.0035262	0.031508	11338.0	1093.6	5904.0	3.71
<i>Oligosphaeraceae</i>	0.0039385	0.031508	0.0	1244.4	0.0	2.79



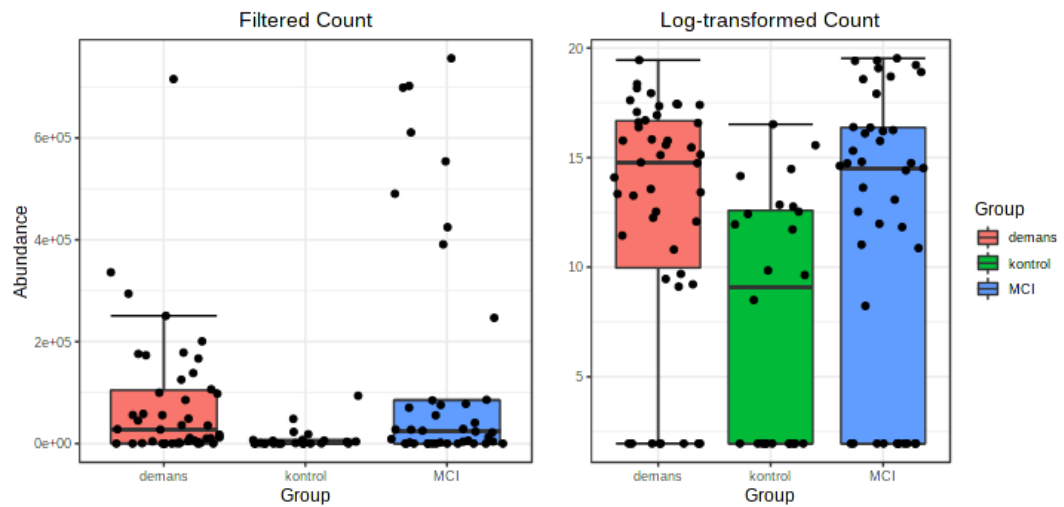
Bifidobacteriaceae

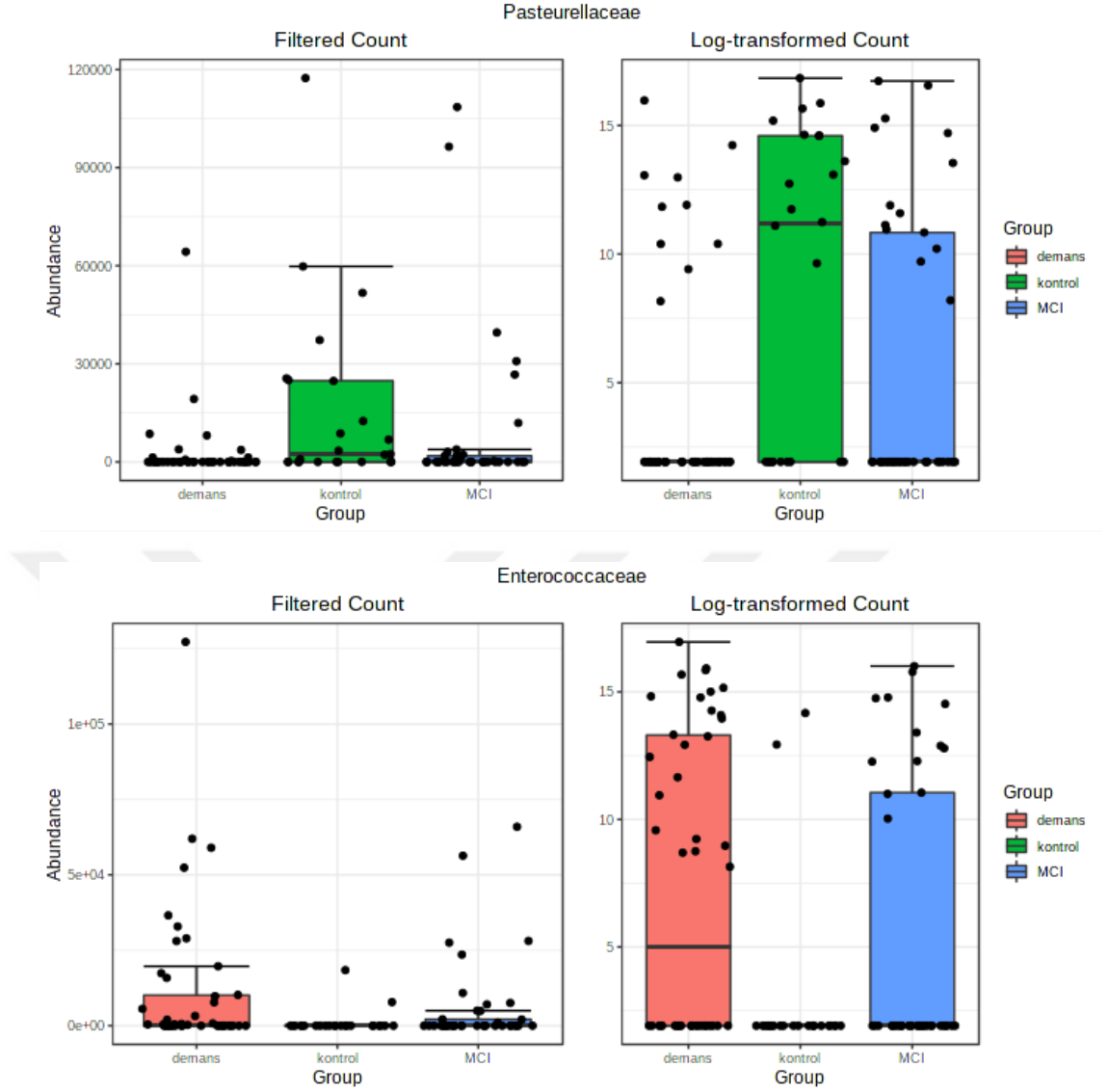


Enterobacteriaceae



Lactobacillaceae

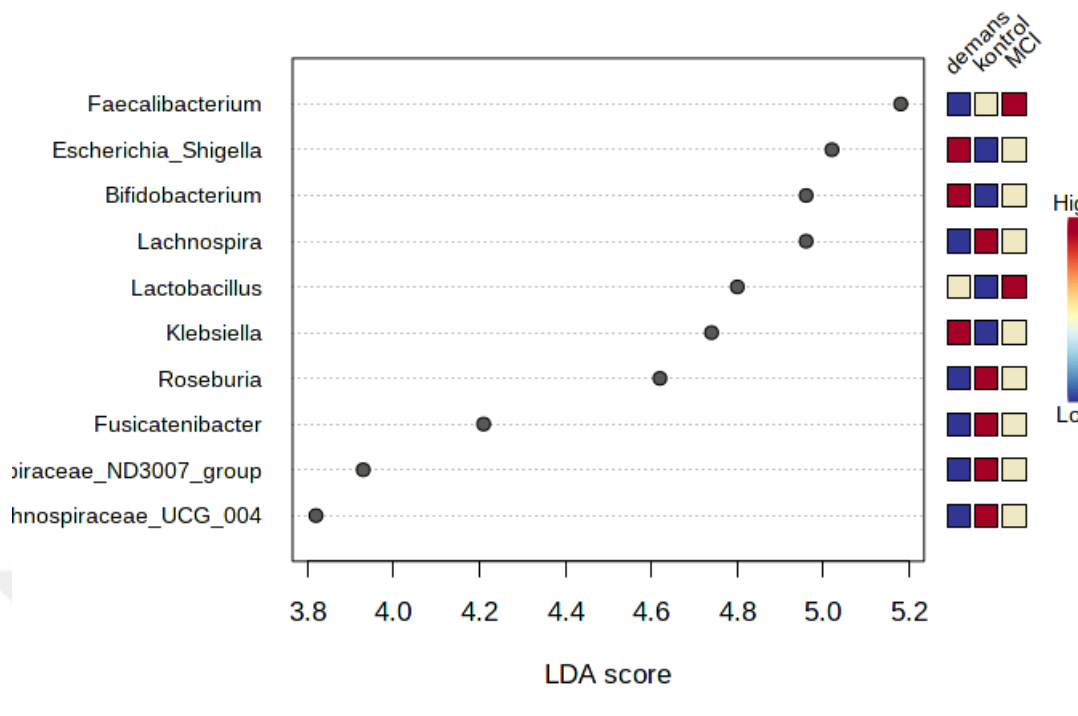




Şekil 6.10 DESeq2 analizi, Negatif binomiyal Wald testi. Aile seviyesinde gruplar arası anlamlı farklı bulunan bakteri aileleri ($q < 0,05$).

6.2.3.5. Cins seviyesinde karşılaştırılması

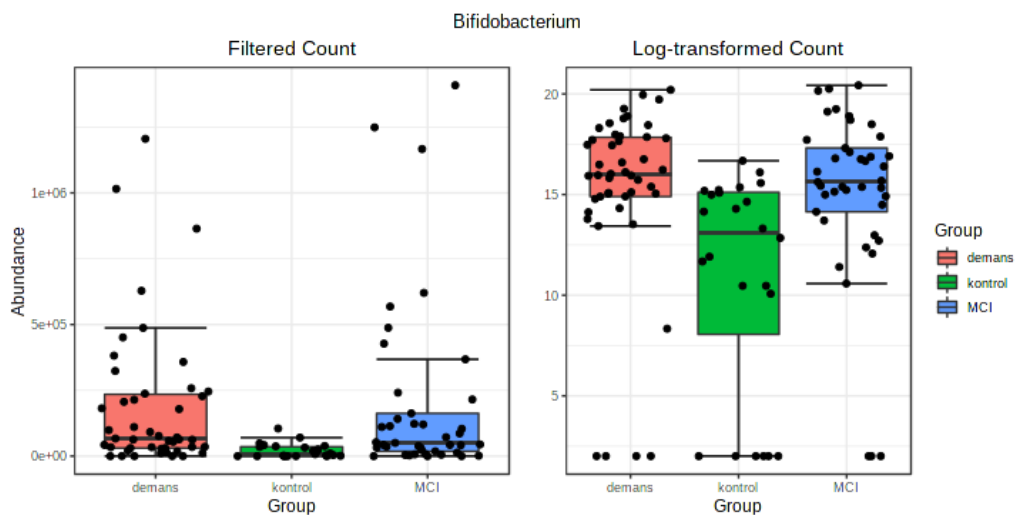
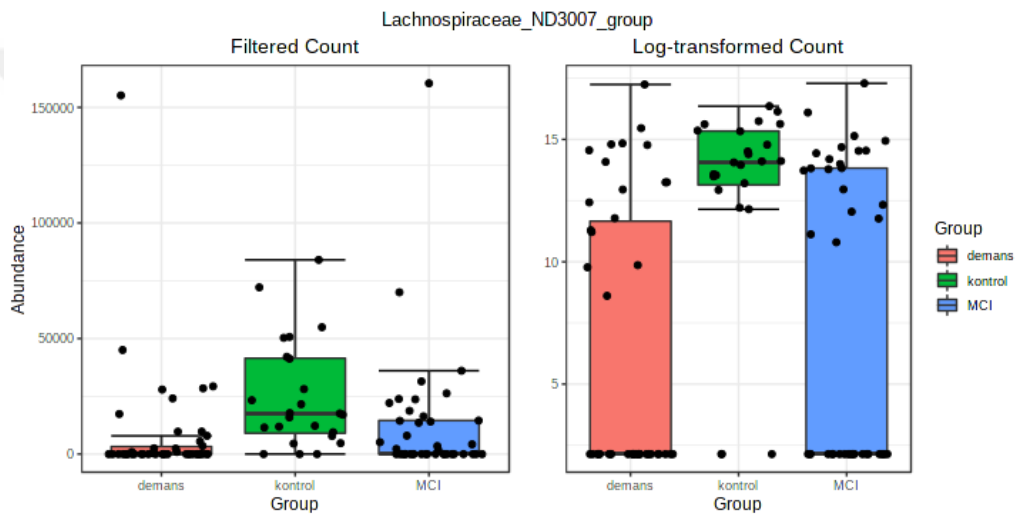
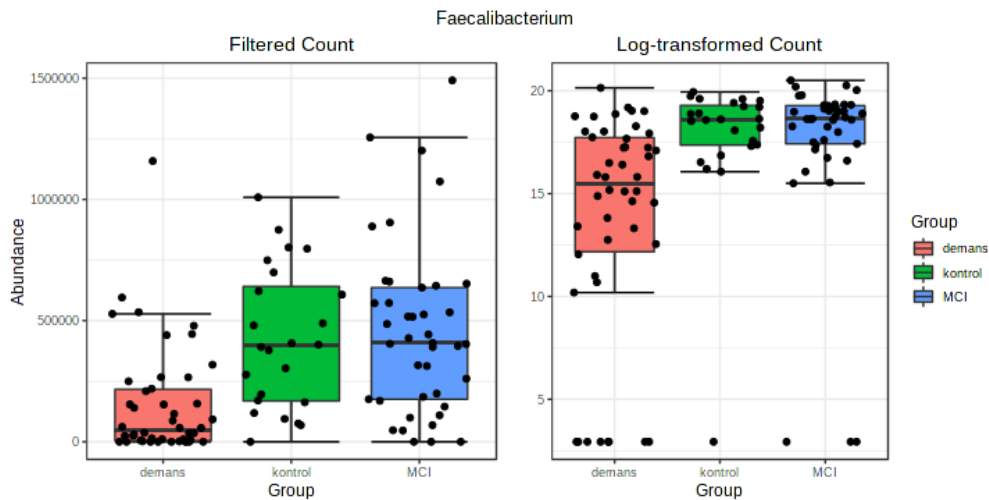
Fekal mikrobiyotadan alınan bakteri cinslerinin gruplar arası karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgulardan istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) olanlar Tablo 6.6'da gösterilmiştir. *Escherichia_Shigella*, *Bifidobacterium* ve *Klebsiella* cinslerinin bolluğu en çok demans en az kontrol grubunda görülmüştür. *Feacalibacterium* cinsinin bolluğu en çok MCI, en az demans grubunda görülmüştür.

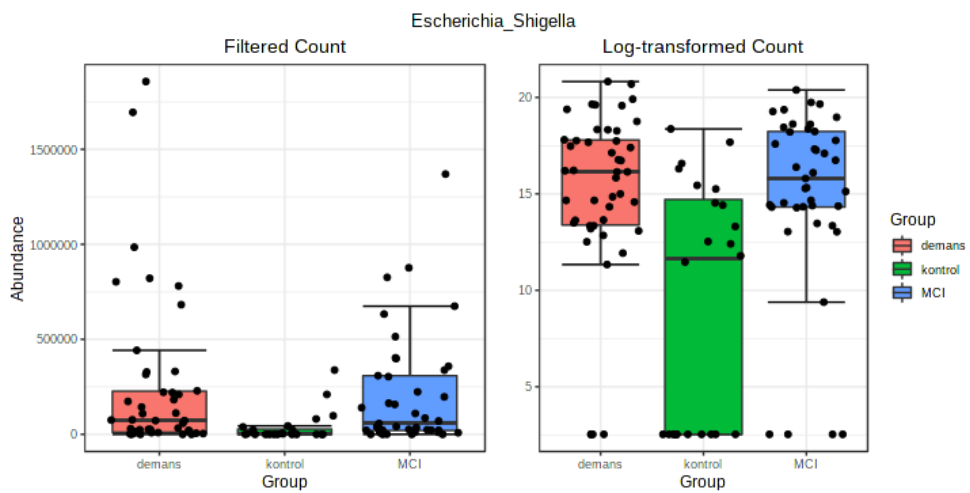
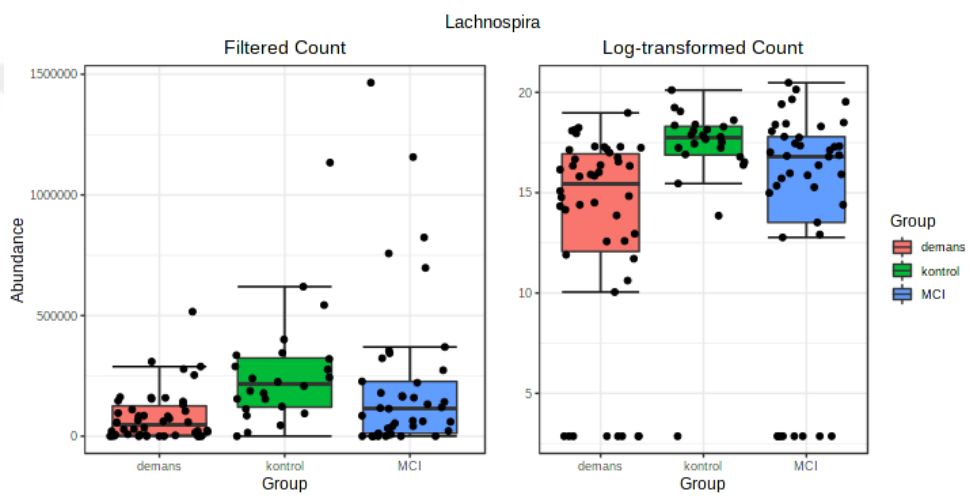
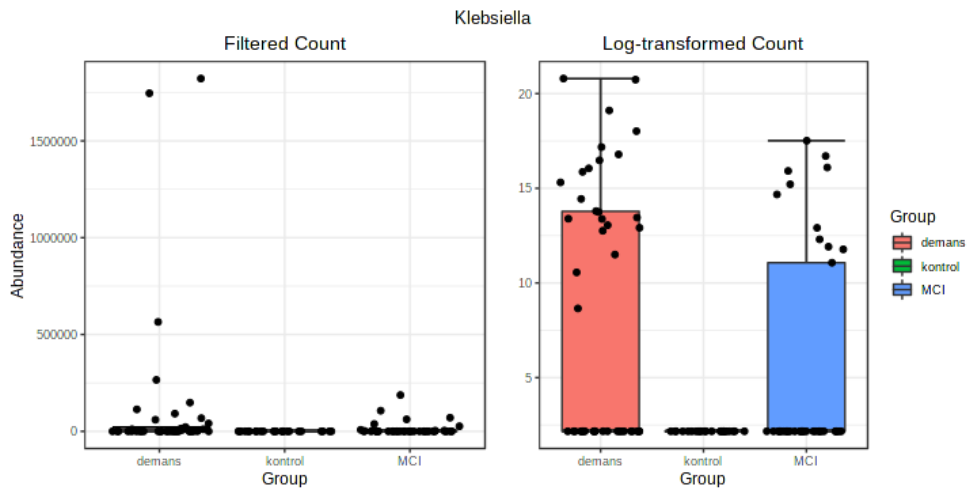


Şekil 6.11 Linear Discriminant Analysis (LDA) Effect Size (LEfSe), bakteri cinsi gruplar arası karşılaştırılması.

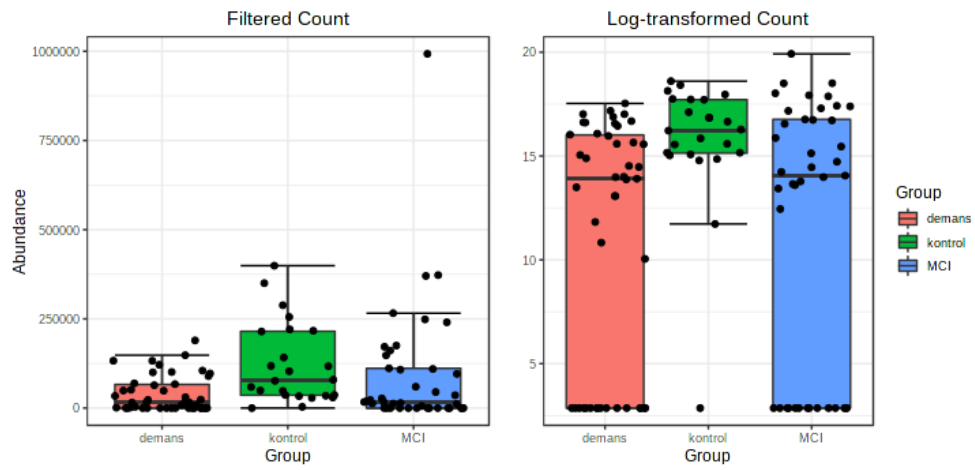
Tablo 6.4 Linear Discriminant Analysis (LDA) Effect Size (LEfSe), bakteri cinsi gruplar arası karşılaştırılması ($P < 0.05$ FDR-ayarlı, Cins Seviyesi)

CİNS SEVİYESİ	p	FDR	demans	kontrol	MCI	LDA
<i>Faecalibacterium</i>	9.8573E-7	2.0405E-4	152770.0	423710.0	458530.0	5.18
<i>Lachnospiraceae_ND3007_group</i>	3.3043E-5	0.0034199	8061.1	24953.0	12447.0	3.93
<i>Bifidobacterium</i>	9.3228E-5	0.0064327	187510.0	20888.0	201940.0	4.96
<i>Klebsiella</i>	1.7059E-4	0.0074277	109350.0	0.0	12494.0	4.74
<i>Lachnospira</i>	2.1182E-4	0.0074277	82610.0	263740.0	214450.0	4.96
<i>Escherichia_Shigella</i>	2.153E-4	0.0074277	244550.0	36810.0	208250.0	5.02
<i>Roseburia</i>	0.0010364	0.030494	38582.0	122490.0	94380.0	4.62
<i>Fusicatenibacter</i>	0.0011785	0.030494	12006.0	28127.0	44566.0	4.21
<i>Lachnospiraceae_UCG_004</i>	0.0021946	0.048258	6349.1	19649.0	11835.0	3.82
<i>Lactobacillus</i>	0.0023313	0.048258	77151.0	9109.3	135360.0	4.8

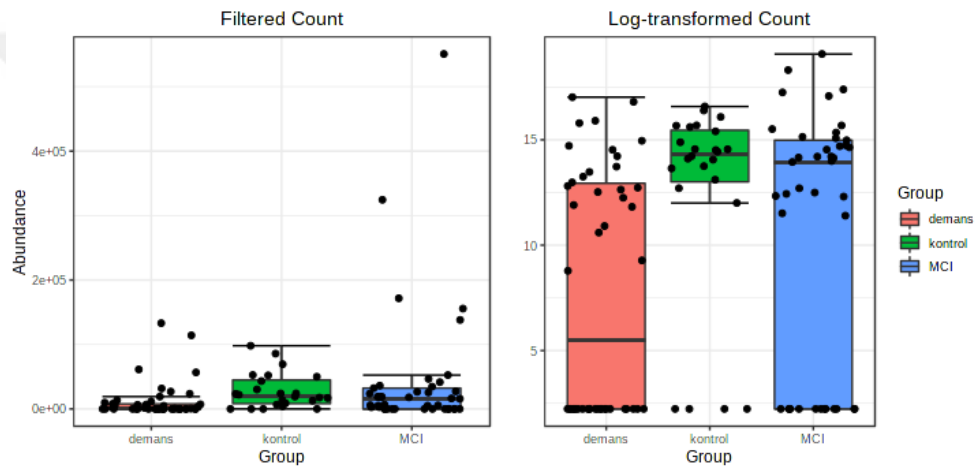




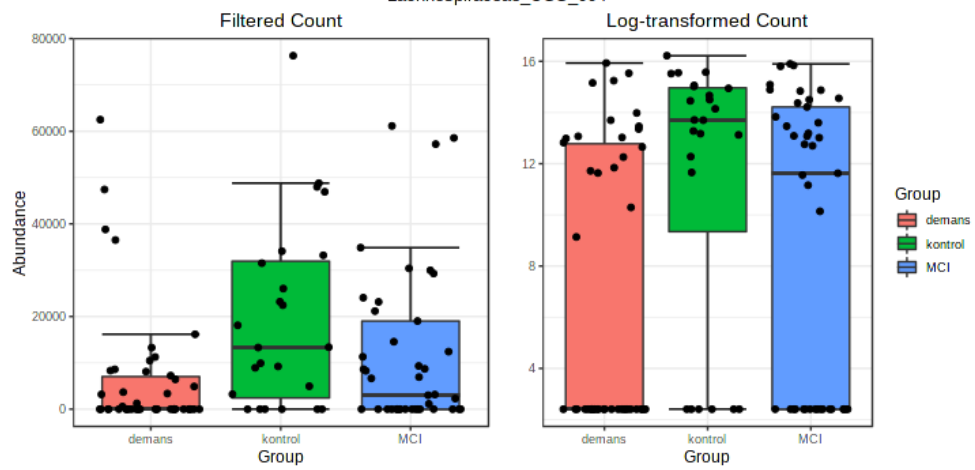
Roseburia

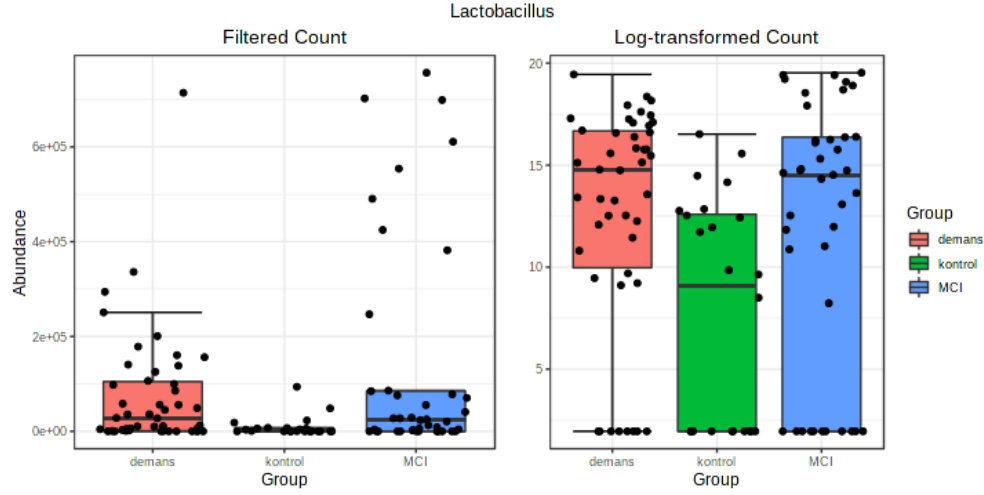


Fusicatenibacter



Lachnospiraceae_UCG_004

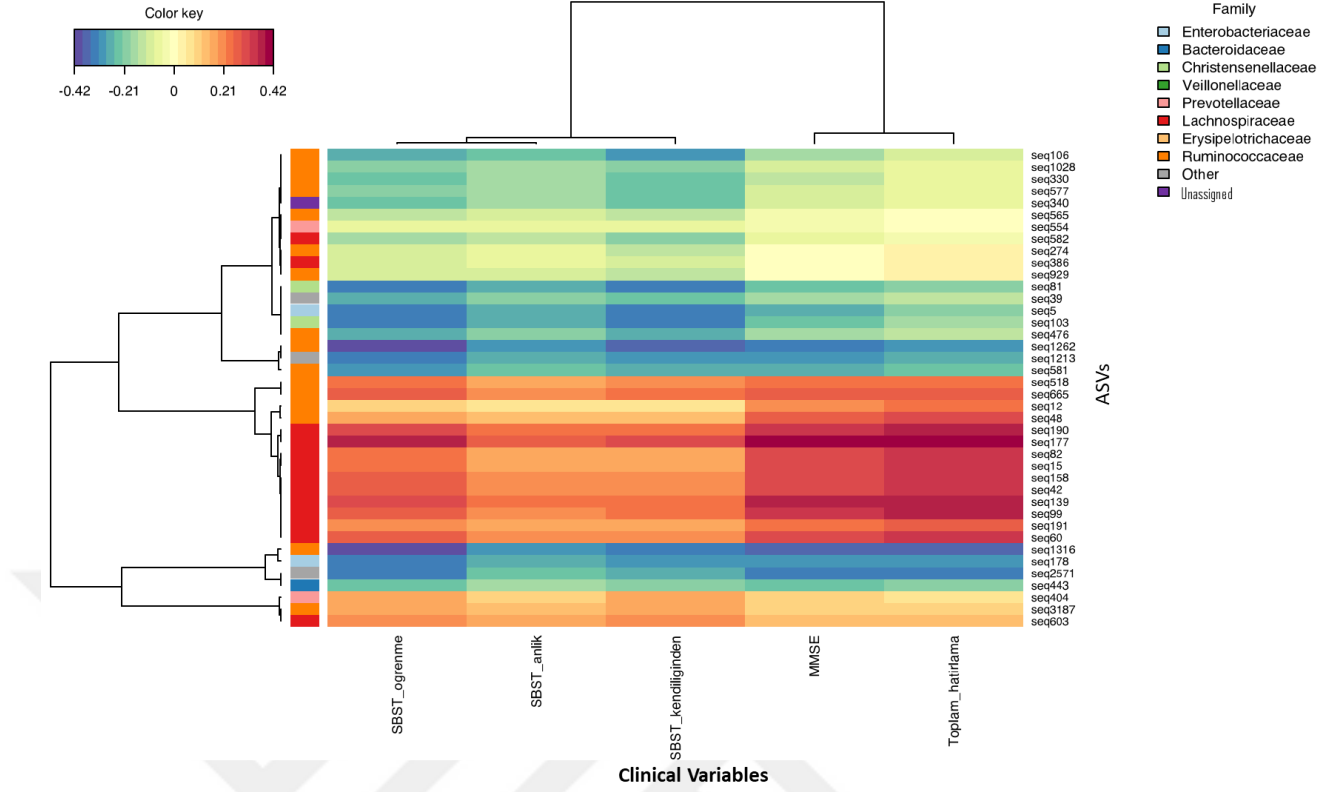




Şekil 6.12 DESeq2 analizi, Negatif binomiyal Wald testi. Cins seviyesinde gruplar arası anlamlı farklı bulunan bakteri cinsleri ($q < 0,05$).

6.3. Nöropsikometrik Testler İle Fekal Mikrobiyota Korelasyon Bulguları

MixOmics (217) R paketi kullanılarak yapılan ısı tablosunda, *Enterobacteriaceae* ve *Christincenellaceae* ailelerine ait belirli ASV'ler tüm bellek testleri ile negatif korelasyon gösterirken, *Lachnospiraceae* ve *Ruminococcaceae* bakteri ailelerine ait birçok ASV tüm bellek testleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Özellikle Toplam hatırlama puanı ile *Lachnospiraceae* ailesine aitt ASV'ler yoğun ilişki içindedir.

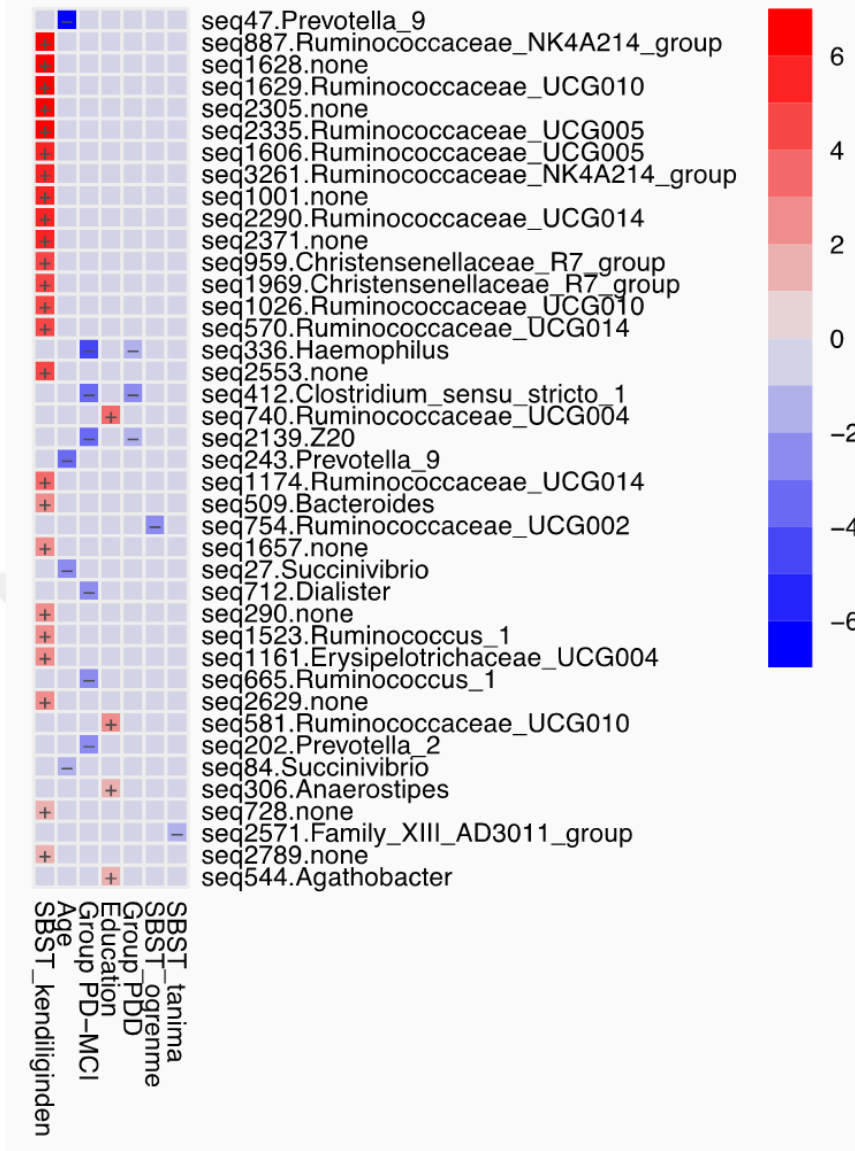


Şekil 6.13 OTU'lar (sağda) ve klinik değişkenler (altta) arasındaki ikili korelasyonları gösteren, ilk iki sPLS boyutunun kümelmiş görüntü haritası (CIM).

6.4. Maaslin2 Sonuçları

6.4.1. ASV seviyesinde Maaslin2 sonuçları

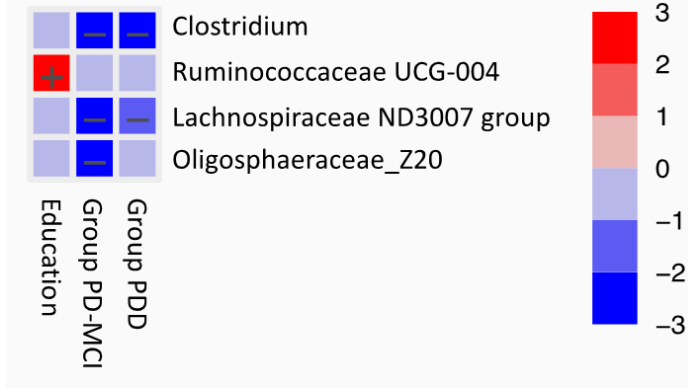
SBST Kendiliğinden Geri Getirme puanı ile özellikle *Ruminococcaceae* ailesine ait ASV'ler güçlü pozitif korelasyon gösterirken, Yaş ile *Prevotella_9* ve *Succinivibro* cinslerine ait ASV'ler negatif korelasyon içindedir. MCI grubu kontrollere kıyasla *Prevotella 2*, *Ruminococcus 1*, *Dialister*, *Z20*, *Clostridium sensu stricto 1* ve *Haemophilus* cinleri ile negatif korelasyon içindedir. Eğitim ile Ruminococcaceae ailesine ve *Anaerostipes* ve *Agathobacter* cinslerine ait belirli ASV'ler pozitif korelasyon gösterirken, SBST toplam öğrenme ve SBST tanıma puanlarına ait belirli ASV'ler negatif korelasyon göstermiştir.



Şekil 6.14 ASV seviyesinde Maaslin2 sonuçları

6.4.2. Cins seviyesinde Maaslin2 sonuçları

Cins seviyesinde sadece Eğitim, MCI ve Demans gruplarında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Eğitim *Ruminococcaceae UCG-004* bakteri cinsi ile güçlü pozitif korelasyonda bulunurken, MCI grubu *Clostridium*, *Lachnospiraceae ND3007* group cinsi ve *Oligosphaeraceae_Z20* bakteri cinsleri ile; Demans grubu ise yine *Clostridium* ve *Lachnospiraceae ND3007* group cinsi ile negatif korelasyon göstermiştir.

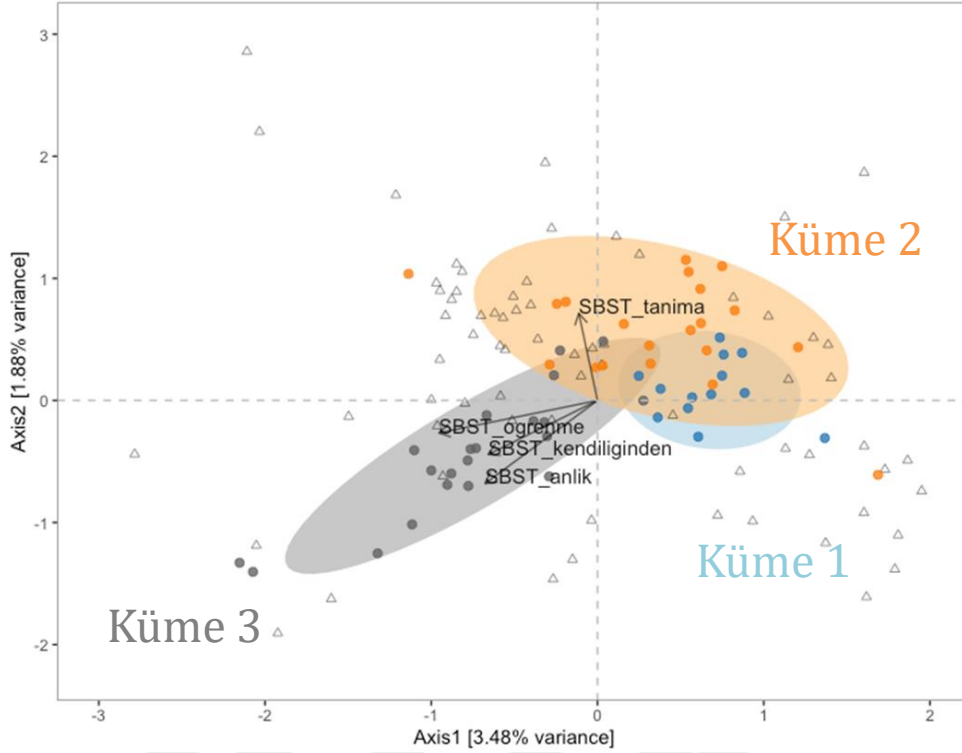


Şekil 6.15 Cins seviyesinde Maaslin2 sonuçları

6.5. SBST skorlarının ve bağırsak bakteri taksonlarının kanonik uygunluk analizi (CCpnA)

PH hastalarında ve sağlıklı kontrollerde SBST skorlarının ve bağırsak bakteri taksonlarının kanonik uygunluk analizi (CCpnA). Sürekli klinik değişkenleri (oklar) ve OTU'ları (daireler) içeren CCpnA'nın 1. ve 2. boyutunu gösteren triplot Şekil 6.11'de gösterilmiştir. MixOmics (217) testinde anlamlı SBST testleri ile anlamlı ilişki içinde olan taksonlar kanonik uygunluk analizinde yön olarak farklılıkları ifade edilmiştir.

Kanonik uygunluk analizine göre, SBST alt testlerinden, SBST toplam öğrenme puanı, SBST kendiliğinden geri getirme ve SBST anlık puanları aynı yöne kümeleşirken, SBST tanıma puanı farklı bir yöne kümeleşmiştir.



Şekil 6.16 PH hastalarında ve sağlıklı kontrollerde SBST skorlarının ve bağırsak bakteri taksonlarının kanonik uygunluk analizi (CCpna)

6.6. PERMANOVA Metrik analizleri

PERMANOVA analizi ile her örneğe ait mikrobiyom kompozisyonunun diğer örneklerdeki mikrobiyom kompozisyonuna olan uzaklığını ölçmek için farklı uzaklık metrikleri kullanılmıştır.

Yaş, cinsiyet, eğitim, grup ve SBST skorlarının ($p < 0.05$) örnekler arasındaki mikrobiyom kompozisyonu değişimlerini göstermektedir. Her üç metriğe göre, yaş cinsiyet eğitime göre düzeltme yapıldığında SBST skorlarının örnekler arasındaki mikrobiyom kompozisyonu farklılıklarını açıklamadığı görülmüştür. Bu durumda bellek etkilenmesi ile mikrobiyom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$).

Tablo 6.5 Unifrac uzaklık metriği

	Df	SumOfSqs	R2	F	Pr(>F)
Yaş	1	0.49610005	0.01368316	1.54747676	0.014*
Cinsiyet	1	0.34375471	0.00948125	1.07226844	0.292
Eğitim	1	0.5189693	0.01431393	1.61881245	0.018*
Grup	2	0.67681489	0.01866754	1.05558881	0.3
SBST_kendiliginden	1	0.31194572	0.00860392	0.97304717	0.489
SBST_ogrenme	1	0.30654721	0.00845502	0.95620769	0.544
SBST_tanima	1	0.3248864	0.00896084	1.01341282	0.399
SBST_anlik	1	0.31808296	0.00877319	0.99219096	0.464
Residual	101	32.3792292	0.89306619	NA	NA
Total	110	36.2562478	1	NA	NA

Tablo 6.6 Manhattan uzaklık metriği

	Df	SumOfSqs	R2	F	Pr(>F)
Yaş	1	429404570	0.01871714	2.10732465	0.001*
Cinsiyet	1	172134439	0.0075031	0.84475846	0.814
Eğitim	1	269077785	0.01172872	1.32051284	0.071
Grup	2	446791772	0.01947502	1.09632661	0.198
SBST_kendiliginden	1	172124821	0.00750268	0.84471127	0.801
SBST_ogrenme	1	179477357	0.00782316	0.88079421	0.726
SBST_tanima	1	181644098	0.00791761	0.8914276	0.699
SBST_anlik	1	220734537	0.00962151	1.08326591	0.271
Residual	101	2.0581E+10	0.89707634	NA	NA
Total	110	2.2942E+10	1	NA	NA

Tablo 6.7 Bray uzaklık metriği

	Df	SumOfSqs	R2	F	Pr(>F)
Yaş	1	0.82127368	0.0186513	2.09941931	0.002*
Cinsiyet	1	0.33010555	0.00749677	0.84384778	0.791
Eğitim	1	0.51828303	0.01177032	1.32488529	0.06*
Grup	2	0.85335846	0.01937995	1.09071877	0.231
SBST_kendiliginden	1	0.330658	0.00750931	0.84526	0.801
SBST_ogrenme	1	0.34610762	0.00786018	0.88475381	0.719
SBST_tanima	1	0.34784492	0.00789963	0.88919486	0.688
SBST_anlik	1	0.4229409	0.00960508	1.0811625	0.268
Residual	101	39.5102783	0.89728668	NA	NA
Total	110	44.0330599	1	NA	NA

6.7. Regresyon Analizi Bulguları

6.7.1. SBST öğrenme için modelleme

Katılımcıların GDS puanları kontrol modelinde anlamlı değildi ($p=0.70$) bu sebeple sonraki modellere dahil edilmedi. Ayrıca, ilaç değişkenlerinin aşağıdaki temel modelin ötesinde herhangi bir ek önemi olup olmadığını kontrol ettik ve ilaç değişkenlerinden hiçbirinin anlamlı olmadığı sonucuna vardık. Son temel modelimiz, R-kare 0.71 olan aşağıdaki modeldir.

Tablo 6.8 Kontrol Değişkenlerinin Anlamlılığı

Parametre	Parametre Tahmini	SE	P
Intercept	128.731	12.655	<0.0001
Yaş	-0.499	0.194	0.012
Cinsiyet E	-9.65	3.626	0.009
Cinsiyet K	0	.	.
Eğitim	1.167	0.357	0.001
Grubu MCI	-29.458	4.882	<0.0001
Grubu demans	-52.06	5.255	<0.0001
Grubu kontrol	0	.	.

Tablo 6.9 SBST-Öğrenme puanı ile ilgili olarak 197 OTU'dan 12'si çalışma kolu ile anlamlı ilişki içerisindedir.

Sıra	OTU	P	FDR p-değeri	FDR q-değeri
1	log_seq113	0.0007	0.129	0.1
2	log_seq122	0.014	0.679	0.528
3	log_seq15	0.02	0.679	0.528
4	log_seq240	0.02	0.679	0.528
5	log_seq68	0.023	0.679	0.528
6	log_seq342	0.029	0.679	0.528
7	log_seq222	0.03	0.679	0.528
8	log_seq203	0.036	0.679	0.528
9	log_seq99	0.038	0.679	0.528
10	log_seq181	0.04	0.679	0.528
11	log_seq42	0.041	0.679	0.528
12	log_seq158	0.046	0.679	0.528

Tablo 6.10 SBST-Öğrenme puanını tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip OTU'lar

Sıra	OTU	Parameter	Est	SE	P
1	log_seq113	otuvalue	-14.134	9.775	0.1512
2	log_seq113	otuvalue*Grubu MCI	7.154	11.871	0.5481
3	log_seq113	otuvalue*Grubu demans	39.241	11.926	0.0014
4	log_seq113	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.

5	log_seq122	otuvalue	25.499	9.253	0.0069
6	log_seq122	otuvalue*Grubu MCI	-29.545	10.316	0.0051
7	log_seq122	otuvalue*Grubu demans	-12.876	14.494	0.3764
8	log_seq122	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
9	log_seq15	otuvalue	-6.792	3.954	0.0888
10	log_seq15	otuvalue*Grubu MCI	14.43	5.339	0.0081
11	log_seq15	otuvalue*Grubu demans	12.346	5.607	0.0299
12	log_seq15	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
13	log_seq158	otuvalue	-34.976	20.295	0.0879
14	log_seq158	otuvalue*Grubu MCI	60.594	24.141	0.0136
15	log_seq158	otuvalue*Grubu demans	38.865	23.118	0.0958
16	log_seq158	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
17	log_seq181	otuvalue	-67.142	33.467	0.0475
18	log_seq181	otuvalue*Grubu MCI	61.536	34.021	0.0734
19	log_seq181	otuvalue*Grubu demans	80.564	34.56	0.0217
20	log_seq181	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
21	log_seq203	otuvalue	84.118	54.219	0.1239
22	log_seq203	otuvalue*Grubu MCI	-83.437	54.728	0.1305
23	log_seq203	otuvalue*Grubu demans	-57.818	54.714	0.2931
24	log_seq203	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
25	log_seq222	otuvalue	-26.367	19.309	0.1751
26	log_seq222	otuvalue*Grubu MCI	60.173	26.918	0.0276
27	log_seq222	otuvalue*Grubu demans	-4.412	26.082	0.8660
28	log_seq222	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
29	log_seq240	otuvalue	-17.389	19.141	0.3658
30	log_seq240	otuvalue*Grubu MCI	4.812	22.96	0.8344
31	log_seq240	otuvalue*Grubu demans	53.028	23.528	0.0263
32	log_seq240	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
33	log_seq342	otuvalue	19.278	13.107	0.1444
34	log_seq342	otuvalue*Grubu MCI	-49.405	19.438	0.0125
35	log_seq342	otuvalue*Grubu demans	10.777	37.299	0.7732
36	log_seq342	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
37	log_seq42	otuvalue	-3.307	4.25	0.4384
38	log_seq42	otuvalue*Grubu MCI	9.149	5.636	0.1076
39	log_seq42	otuvalue*Grubu demans	23.443	9.72	0.0177
40	log_seq42	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
41	log_seq68	otuvalue	18.578	8.28	0.0270
42	log_seq68	otuvalue*Grubu MCI	-26.299	9.485	0.0066
43	log_seq68	otuvalue*Grubu demans	-21.903	8.965	0.0163
44	log_seq68	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
45	log_seq99	otuvalue	-25.651	11.65	0.0299
46	log_seq99	otuvalue*Grubu MCI	34.611	13.326	0.0108
47	log_seq99	otuvalue*Grubu demans	27.873	14.412	0.0559
48	log_seq99	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.

Tablo 6.11 Grup*OTU etkileşimi göz ardı edildiğinde, sadece OTU'nun etkisini gösteren ASV'ler.

Sıra	OTU	Est	SE	P	FDR p-değeri	FDR q-değeri
1	log_seq45	7.674	2.583	0.0037	0.712	0.626
2	log_seq59	7.654	2.987	0.0118	0.712	0.626
3	log_seq392	-24.853	9.961	0.0142	0.712	0.626
4	log_seq412	-41.489	16.766	0.0150	0.712	0.626
5	log_seq289	16.3	7.077	0.0232	0.733	0.645
6	log_seq17	-5.109	2.263	0.0260	0.733	0.645
7	log_seq40	4.854	2.24	0.0325	0.735	0.647
8	log_seq306	-22.942	10.654	0.0336	0.735	0.647
9	log_seq112	6.868	3.316	0.0408	0.804	0.708

Bu belirteçlerin önemini kademeli değişken seçimi kullanarak çok değişkenli bir modelde birlikte test ettik ve yalnızca Seq113'ün anlamlı olduğu bulundu, yani Seq113'ün varlığında diğer OTU'ların hiçbirinin anlamlı olmadığı bulundu.

Tablo 6.12 SBST-Öğrenme puanı ile ilişkili bakteri cinsleri:

Sıra	Cins	P	FDR p-değeri	FDR q-değeri
1	<i>log_Barnesiella</i>	0.003	0.15	0.073
2	<i>log_Coprococcus_2</i>	0.003	0.15	0.073
3	<i>log_Prevotella_2</i>	0.008	0.252	0.123
4	<i>log_Haemophilus</i>	0.013	0.286	0.139
5	<i>log_Agathobacter</i>	0.015	0.286	0.139
6	<i>log_Odoribacter</i>	0.046	0.683	0.332

Tablo 6.13 SBST-Öğrenme puanı'nı tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip bakteri cinsleri:

Sıra	Cins	Parametre	Est	SE	P
1	<i>log_Agathobacter</i>	genusvalue	-6.893	3.907	0.0807
2	<i>log_Agathobacter</i>	genusvalue*Grubu MCI	14.973	5.247	0.0052
3	<i>log_Agathobacter</i>	genusvalue*Grubu demans	12.172	5.496	0.0290
4	<i>log_Agathobacter</i>	genusvalue*Grubu kontrol	0	.	.
5	<i>log_Barnesiella</i>	genusvalue	12.288	4.01	0.0028
6	<i>log_Barnesiella</i>	genusvalue*Grubu MCI	-13.029	4.938	0.0096
7	<i>log_Barnesiella</i>	genusvalue*Grubu demans	-18.01	5.155	0.0007
8	<i>log_Barnesiella</i>	genusvalue*Grubu kontrol	0	.	.
9	<i>log_Coprococcus_2</i>	genusvalue	-5.276	6.129	0.3913
10	<i>log_Coprococcus_2</i>	genusvalue*Grubu MCI	4.236	7.224	0.5590
11	<i>log_Coprococcus_2</i>	genusvalue*Grubu demans	25.113	8.23	0.0029
12	<i>log_Coprococcus_2</i>	genusvalue*Grubu kontrol	0	.	.
13	<i>log_Haemophilus</i>	genusvalue	-25.348	13.928	0.0717
14	<i>log_Haemophilus</i>	genusvalue*Grubu MCI	52.379	17.499	0.0035
15	<i>log_Haemophilus</i>	genusvalue*Grubu demans	23.903	23.893	0.3195
16	<i>log_Haemophilus</i>	genusvalue*Grubu kontrol	0	.	.
17	<i>log_Odoribacter</i>	genusvalue	26.185	10.403	0.0134
18	<i>log_Odoribacter</i>	genusvalue*Grubu MCI	-30.774	12.573	0.0161

19	<i>log_Odoribacter</i>	genusvalue*Grubu demans	-26.243	12.034	0.0315
20	<i>log_Odoribacter</i>	genusvalue*Grubu kontrol	0	.	.
21	<i>log_Prevotella_2</i>	genusvalue	-5.708	2.516	0.0254
22	<i>log_Prevotella_2</i>	genusvalue*Grubu MCI	3.524	3.831	0.3598
23	<i>log_Prevotella_2</i>	genusvalue*Grubu demans	16.318	5.115	0.0019
24	<i>log_Prevotella_2</i>	genusvalue*Grubu kontrol	0	.	.

6.7.2. SBST Toplam Hatırlama için modelleme

Tablo 6.14 Toplam_Hatırlama ile ilgili 197 OTU için sonuçlar:

Sıra	OTU	P	FDR p-değeri	FDR q-değeri
1	log_seq48	0.005	0.91	0.91
2	log_seq644	0.013	0.995	0.995
3	log_seq491	0.024	0.995	0.995
4	log_seq763	0.032	0.995	0.995
5	log_seq237	0.032	0.995	0.995
6	log_seq191	0.045	0.995	0.995
7	log_seq108	0.046	0.995	0.995
8	log_seq269	0.046	0.995	0.995

Tablo 6.15 SBST-Toplam Hatırlama puanını tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip OTU'lar.

Sıra	OTU	Parametre	Est	SE	P-değeri
1	log_seq108	otuvalue	0.063	2.533	0.9803
2	log_seq108	otuvalue*Grubu MCI	-0.097	2.673	0.9711
3	log_seq108	otuvalue*Grubu demans	3.521	2.796	0.2107
4	log_seq108	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
5	log_seq191	otuvalue	0.029	1.66	0.9862
6	log_seq191	otuvalue*Grubu MCI	0.318	2.052	0.8771
7	log_seq191	otuvalue*Grubu demans	17.833	7.118	0.0138
8	log_seq191	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
9	log_seq237	otuvalue	0.26	1.547	0.8670
10	log_seq237	otuvalue*Grubu MCI	0.147	1.855	0.9370
11	log_seq237	otuvalue*Grubu demans	7.134	2.935	0.0168
12	log_seq237	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
13	log_seq269	otuvalue	-0.114	3.19	0.9716
14	log_seq269	otuvalue*Grubu MCI	1.03	4.679	0.8261
15	log_seq269	otuvalue*Grubu demans	10.72	4.631	0.0226
16	log_seq269	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
17	log_seq48	otuvalue	-0.079	1.102	0.9433
18	log_seq48	otuvalue*Grubu MCI	-0.285	1.431	0.8424
19	log_seq48	otuvalue*Grubu demans	3.39	1.358	0.0141
20	log_seq48	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
21	log_seq491	otuvalue	0.4	8.001	0.9602

Sıra	OTU	Parametre	Est	SE	P-değeri
22	log_seq491	otuvalue*Grubu MCI	0.042	8.502	0.9960
23	log_seq491	otuvalue*Grubu demans	18.379	10.01	0.0692
24	log_seq491	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
25	log_seq644	otuvalue	-1.634	5.937	0.7837
26	log_seq644	otuvalue*Grubu MCI	-5.538	13.82	0.6895
27	log_seq644	otuvalue*Grubu demans	40.65	14.235	0.0052
28	log_seq644	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
29	log_seq763	otuvalue	0.469	8.866	0.9579
30	log_seq763	otuvalue*Grubu MCI	2.658	10.06	0.7921
31	log_seq763	otuvalue*Grubu demans	56.894	22.056	0.0113
32	log_seq763	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.

Bu belirteçler arasında yalnızca seq_48, Grup Değişkenine ek olarak sonuç değişkeni ile pozitif olarak anlamlı şekilde ilişkilidi; yani, diğer OTU'ların hiçbiri Toplam_Hatırlama ile önemli ölçüde ilişkili değildi.

Tablo 6.16 Grup etkileşimlerini yok saydığımızda SBST-Toplam Hatırlama puanı ile ilgili elde edilen OTU'lar.

Sıra	OTU	Est	SE	P	FDR p-değeri	FDR q-değeri
1	log_seq392	-5.709	1.559	0.0004	0.077	0.072
2	log_seq185	-2.565	0.839	0.0028	0.279	0.262
3	log_seq125	-1.576	0.613	0.0116	0.76	0.716
4	log_seq582	6.316	2.689	0.0207	0.814	0.766
5	log_seq859	11.449	5.125	0.0276	0.832	0.784
6	log_seq86	-1.053	0.505	0.0395	0.832	0.784

Tablo 6.17 Toplam Hatırlama puanı ile ilgili bakteri cinsleri.

Sıra	Cins	P	FDR p-değeri	FDR q-değeri
1	<i>log_Butyricoccus</i>	0.0008	0.079	0.079
2	<i>log_Roseburia</i>	0.01	0.5	0.5
3	<i>log_Alloprevotella</i>	0.031	0.886	0.886
4	<i>log_CAG56</i>	0.037	0.886	0.886

Tablo 6.18 SBST-Toplam Hatırlama puanını tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip bakteri cinsleri.

Sıra	Cins	Parametre	Est	SE	P
1	<i>log_Alloprevotella</i>	genusvalue	-0.011	0.528	0.9832
2	<i>log_Alloprevotella</i>	genusvalue*Grubu MCI	-1.106	0.736	0.1359
3	<i>log_Alloprevotella</i>	genusvalue*Grubu demans	0.939	0.779	0.2305
4	<i>log_Alloprevotella</i>	genusvalue*Grubu kontrol	0	.	.

5	<i>log_Butyricoccus</i>	genusvalue	0.089	1.692	0.9580
6	<i>log_Butyricoccus</i>	genusvalue*Grubu MCI	1.455	2.484	0.5593
7	<i>log_Butyricoccus</i>	genusvalue*Grubu demans	17.605	4.535	0.0002
8	<i>log_Butyricoccus</i>	genusvalue*Grubu kontrol	0	.	.
9	<i>log_CAG56</i>	genusvalue	-0.016	3.195	0.9960
10	<i>log_CAG56</i>	genusvalue*Grubu MCI	0.98	4.251	0.8181
11	<i>log_CAG56</i>	genusvalue*Grubu demans	9.985	4.346	0.0236
12	<i>log_CAG56</i>	genusvalue*Grubu kontrol	0	.	.
13	<i>log_Roseburia</i>	genusvalue	0.155	0.793	0.8458
14	<i>log_Roseburia</i>	genusvalue*Grubu MCI	0.232	0.936	0.8045
15	<i>log_Roseburia</i>	genusvalue*Grubu demans	3.046	1.151	0.0094
16	<i>log_Roseburia</i>	genusvalue*Grubu kontrol	0	.	.

Butyricoccus*çalışma kolu etkileşiminin varlığında, çok değişkenli modelde diğer cins belirteçlerinin hiçbiri anlamlı değildi.

6.7.3. SBST Kendiliğinden geri getirme için modelleme

Tablo 6.19 SBST Kendiliğinden geri getirme puanı ile ilişkili OTU'lar

Sıra	OTU	P	FDR p-değeri	FDR q-değeri
1	log_seq120	0.005	1	1
2	log_seq203	0.032	1	1

Tablo 6.20 SBST Kendiliğinden geri getirme puanını tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip OTU'lar.

Sıra	OTU	Parametre	Est	SE	P
1	log_seq120	otuvalue	2.174	3.283	0.5093
2	log_seq120	otuvalue*Grubu MCI	-7.442	3.738	0.0492
3	log_seq120	otuvalue*Grubu demans	-0.793	3.371	0.8146
4	log_seq120	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
5	log_seq203	otuvalue	9.94	8.992	0.2716
6	log_seq203	otuvalue*Grubu MCI	-11.909	9.076	0.1924
7	log_seq203	otuvalue*Grubu demans	-7.331	9.074	0.4210
8	log_seq203	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.

Tablo 6.21 SBST Kendiliğinden geri getirme puanı ile ilgili bakteri cinsleri.

Sıra	Cins	P	FDR p-değeri	FDR q-değeri
1	<i>log_Enterobacteriaceae_Unclassif</i>	0.025	0.984	0.984
2	<i>log_Alloprevotella</i>	0.034	0.984	0.984

Tablo 6.22 SBST Kendiliğinden Geri Getirme puanını tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip bakteri cinsleri.

Sıra	Cins	Parametre	Est	SE	P
1	<i>log_Alloprevotella</i>	genusvalue	-0.202	0.534	0.7057
2	<i>log_Alloprevotella</i>	genusvalue*Grubu MCI	-0.464	0.73	0.5261
3	<i>log_Alloprevotella</i>	genusvalue*Grubu demans	1.503	0.777	0.0558
4	<i>log_Alloprevotella</i>	genusvalue*Grubu kontrol	0	.	.
5	<i>log_Enterobacteriaceae_Unclassif</i>	genusvalue	-1.866	2.718	0.4939
6	<i>log_Enterobacteriaceae_Unclassif</i>	genusvalue*Grubu MCI	5.644	3.073	0.0692
7	<i>log_Enterobacteriaceae_Unclassif</i>	genusvalue*Grubu demans	1.168	2.873	0.6851
8	<i>log_Enterobacteriaceae_Unclassif</i>	genusvalue*Grubu kontrol	0	.	.

6.7.4. SBST Tanıma için modelleme

Tablo 6.23 Sadece SBST tanıma puanında ilaç değişkenleri anlamlılık gösterdi.

Parametre	Parametre Tahmini	SE	P
Intercept	0.815	1.472	0.58
medcat 0: No Medication	2.601	1.376	0.062
medcat 1: Levodopa	1.434	0.634	0.026
medcat 2: Levodopa with Entacapone	0	.	.
Grubu MCI	4.741	1.46	0.002
Grubu demans	3.531	1.396	0.013
Grubu kontrol	0	.	.

Tablo 6. 24 SBST Tanıma puanı ile ilgili 197 OTU için sonuçlar:

Sıra	OTU	P	FDR p-değeri	FDR q-değeri
1	log_seq160	0.012	0.704	0.668
2	log_seq468	0.016	0.704	0.668
3	log_seq901	0.019	0.704	0.668
4	log_seq579	0.022	0.704	0.668
5	log_seq718	0.022	0.704	0.668
6	log_seq103	0.031	0.704	0.668
7	log_seq237	0.04	0.704	0.668
8	log_seq191	0.041	0.704	0.668
9	log_seq529	0.045	0.704	0.668
10	log_seq95	0.048	0.704	0.668
11	log_seq373	0.049	0.704	0.668

Tablo 6.25 SBST Tanıma puanını tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip OTU'lar.

Sıra	OTU	Parametre	Est	SE	P
1	log_seq103	otuvalue	37.56	16.162	0.0223
2	log_seq103	otuvalue*Grubu MCI	-38.558	16.193	0.0193
3	log_seq103	otuvalue*Grubu demans	-36.868	16.179	0.0250
4	log_seq103	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
5	log_seq160	otuvalue	7.78	4.647	0.0975
6	log_seq160	otuvalue*Grubu MCI	-7.518	4.701	0.1131
7	log_seq160	otuvalue*Grubu demans	-1.484	5.116	0.7725
8	log_seq160	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
9	log_seq191	otuvalue	-1.3	1.512	0.3922
10	log_seq191	otuvalue*Grubu MCI	1.526	1.871	0.4169
11	log_seq191	otuvalue*Grubu demans	17.613	6.913	0.0125
12	log_seq191	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
13	log_seq237	otuvalue	-0.248	1.421	0.8620
14	log_seq237	otuvalue*Grubu MCI	-1.081	1.706	0.5280
15	log_seq237	otuvalue*Grubu demans	5.803	2.861	0.0454
16	log_seq237	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
17	log_seq373	otuvalue	-3.582	3.215	0.2682
18	log_seq373	otuvalue*Grubu MCI	0.538	3.735	0.8859
19	log_seq373	otuvalue*Grubu demans	14.257	6.222	0.0242
20	log_seq373	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
21	log_seq468	otuvalue	-4.251	4.634	0.3614
22	log_seq468	otuvalue*Grubu MCI	5.735	6.169	0.3550
23	log_seq468	otuvalue*Grubu demans	25.672	8.766	0.0043
24	log_seq468	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
25	log_seq529	otuvalue	0.787	10.658	0.9413
26	log_seq529	otuvalue*Grubu MCI	-11.133	13.353	0.4066
27	log_seq529	otuvalue*Grubu demans	28.144	17.275	0.1066
28	log_seq529	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
29	log_seq579	otuvalue	-16.103	12.545	0.2025
30	log_seq579	otuvalue*Grubu MCI	27.07	13.488	0.0477
31	log_seq579	otuvalue*Grubu demans	13.313	12.743	0.2989
32	log_seq579	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
33	log_seq718	otuvalue	91.667	41.731	0.0305
34	log_seq718	otuvalue*Grubu MCI	-97.122	42	0.0230
35	log_seq718	otuvalue*Grubu demans	-85.407	41.982	0.0448
36	log_seq718	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
37	log_seq901	otuvalue	0.434	25.501	0.9865
38	log_seq901	otuvalue*Grubu MCI	-15.818	26.539	0.5526
39	log_seq901	otuvalue*Grubu demans	9.427	25.959	0.7173
40	log_seq901	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
41	log_seq95	otuvalue	-0.339	1.263	0.7892
42	log_seq95	otuvalue*Grubu MCI	-0.681	1.739	0.6963
43	log_seq95	otuvalue*Grubu demans	4.05	1.997	0.0454

44	log_seq95	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
----	-----------	------------------------	---	---	---

Tablo 6.26 Grup etkileşimlerini yok saydığımızda SBST Tanıma puanı ile ilgili elde edilen OTU'lar.

Sıra	OTU	Est	SE	P	FDR p-değeri	FDR q-değeri
1	log_seq86	-1.408	0.463	0.0030	0.301	0.288
2	log_seq515	5.517	1.815	0.0031	0.301	0.288
3	log_seq87	-1.7	0.625	0.0077	0.451	0.431
4	log_seq181	2.012	0.77	0.0104	0.451	0.431
5	log_seq198	1.749	0.736	0.0196	0.451	0.431
6	log_seq7	0.546	0.232	0.0206	0.451	0.431
7	log_seq76	1.209	0.528	0.0242	0.451	0.431
8	log_seq684	15.332	6.709	0.0245	0.451	0.431
9	log_seq31	0.85	0.378	0.0269	0.451	0.431
10	log_seq257	3.023	1.346	0.0270	0.451	0.431
11	log_seq473	4.496	2.024	0.0287	0.451	0.431
12	log_seq125	-1.749	0.788	0.0288	0.451	0.431
13	log_seq1196	32.061	14.53	0.0298	0.451	0.431
14	log_seq161	2.331	1.098	0.0364	0.494	0.472
15	log_seq386	3.209	1.522	0.0376	0.494	0.472
16	log_seq24	0.644	0.316	0.0439	0.505	0.483
17	log_seq11	-0.545	0.269	0.0453	0.505	0.483
18	log_seq675	8.035	3.976	0.0461	0.505	0.483

Tablo 6.27 SBST Tanıma puanı ile ilgili Bakteri cinsleri.

Sıra	Cins	P	FDR p-değeri	FDR q-değeri
1	log_Butyricoccus	0.0003	0.027	0.023
2	log_Agathobacter	0.049	0.793	0.681

Tablo 6.28 SBST Tanıma puanını tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip bakteri cinsleri.

Sıra	Cins	Parametre	Est	SE	P
1	log_Agathobacter	genusvalue	0.444	0.589	0.4529
2	log_Agathobacter	genusvalue*Grubu MCI	-1.067	0.805	0.1886
3	log_Agathobacter	genusvalue*Grubu demans	1.044	0.874	0.2354
4	log_Agathobacter	genusvalue*Grubu kontrol	0	.	.
5	log_Butyricoccus	genusvalue	-2.502	1.516	0.1023
6	log_Butyricoccus	genusvalue*Grubu MCI	-1.127	2.243	0.6165
7	log_Butyricoccus	genusvalue*Grubu demans	18.505	4.63	0.0001
8	log_Butyricoccus	genusvalue*Grubu kontrol	0	.	.

6.7.5. MMSE için modelleme

Tablo 6.29 MMSE puanı ile ilgili 197 OTU için sonuçlar:

Sıra	OTU	P	FDR p-değeri	FDR q-değeri
1	log_seq94	0.033	0.998	0.998
2	log_seq859	0.045	0.998	0.998
3	log_seq660	0.047	0.998	0.998

Tablo 6.30 MMSE puanını tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip OTU'lar.

Sıra	OTU	Parametre	Est	SE	P
1	log_seq660	otuvalue	3.104	5.29	0.5586
2	log_seq660	otuvalue*Grubu MCI	-16.433	10.675	0.1268
3	log_seq660	otuvalue*Grubu demans	11.04	8.018	0.1715
4	log_seq660	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
5	log_seq859	otuvalue	-9.33	30.988	0.7639
6	log_seq859	otuvalue*Grubu MCI	-2.491	32.391	0.9389
7	log_seq859	otuvalue*Grubu demans	29.357	31.941	0.3602
8	log_seq859	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.
9	log_seq94	otuvalue	1.625	2.944	0.5822
10	log_seq94	otuvalue*Grubu MCI	-2.754	3.159	0.3853
11	log_seq94	otuvalue*Grubu demans	1.66	3.192	0.6041
12	log_seq94	otuvalue*Grubu kontrol	0	.	.

Tablo 6.31 Grup etkileşimlerini yok saydığımızda MMSE puanı ile ilgili elde edilen OTU'lar.

Sıra	OTU	Est	SE	P	FDR p-değeri	FDR q-değeri
1	log_seq392	-8.898	1.852	<.0001	0.001	0.001
2	log_seq185	-3.146	1.028	0.0028	0.207	0.207
3	log_seq15	1.314	0.435	0.0031	0.207	0.207
4	log_seq938	-14.638	5.359	0.0074	0.364	0.364
5	log_seq98	-1.846	0.708	0.0105	0.371	0.371
6	log_seq684	16.579	6.429	0.0113	0.371	0.371
7	log_seq113	2.061	0.893	0.0230	0.648	0.648

Tablo 6. 32 MMSE puanı ile ilgili bakteri cinsleri.

Sıra	Cins	P	FDR p-değeri	FDR q-değeri
1	<i>log_Holdemanella</i>	0.016	0.957	0.957
2	<i>log_Desulfovibrio</i>	0.027	0.957	0.957
3	<i>log_Ruminococcus_2</i>	0.042	0.957	0.957
4	<i>log_Eggerthellaceae_Unclassified</i>	0.049	0.957	0.957

Tablo 6. 33 MMSE puanını tahmin etmede çalışma kolu ile anlamlı etkileşime sahip bakteri cinsleri.

Sıra	Cins	Parametre	Est	SE	P
1	<i>log_Desulfovibrio</i>	genusvalue	-0.683	3.076	0.8246
2	<i>log_Desulfovibrio</i>	genusvalue*Grubu MCI	-3.655	3.536	0.3037
3	<i>log_Desulfovibrio</i>	genusvalue*Grubu demans	3.047	3.545	0.3922
4	<i>log_Desulfovibrio</i>	genusvalue*Grubu kontrol	0	.	.
5	<i>log_Eggerthellaceae_Unclassified</i>	genusvalue	-6.721	29.536	0.8204
6	<i>log_Eggerthellaceae_Unclassified</i>	genusvalue*Grubu MCI	-5.581	30.69	0.8561
7	<i>log_Eggerthellaceae_Unclassified</i>	genusvalue*Grubu demans	23.338	30.596	0.4473
8	<i>log_Eggerthellaceae_Unclassified</i>	genusvalue*Grubu kontrol	0	.	.
9	<i>log_Holdemanella</i>	genusvalue	-0.41	3.101	0.8951
10	<i>log_Holdemanella</i>	genusvalue*Grubu MCI	-1.391	3.221	0.6668
11	<i>log_Holdemanella</i>	genusvalue*Grubu demans	3.586	3.412	0.2957
12	<i>log_Holdemanella</i>	genusvalue*Grubu kontrol	0	.	.
13	<i>log_Ruminococcus_2</i>	genusvalue	0.257	1.185	0.8285
14	<i>log_Ruminococcus_2</i>	genusvalue*Grubu MCI	0.1	1.361	0.9416
15	<i>log_Ruminococcus_2</i>	genusvalue*Grubu demans	-2.036	1.332	0.1295
16	<i>log_Ruminococcus_2</i>	genusvalue*Grubu kontrol	0	.	.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bağırsak mikrobiyotasının belleği, ruh halini ve bilişi etkilediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (107) Gerek hayvan çalışmalarında, (181) (177) Gerek insanlarla yapılan çalışmalarda fekal mikrobiyotanın bilişsel işlevlere etkisi gösterilmiştir (171) (172) (173).

Bağırsak mikrobiyotasının nörodejeneratif hastalıklara etkisini gösteren çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Parkinson hastalığındaki hem motor hem non-motor semptomlarda mikrobiyotanın rolü birçok çalışmada gösterilmiştir. Altta yatan mekanizması ile ilgili birtakım hipotezler mevcuttur. Bakteriyel disbiyoz, lipopolisakkaritler, nöroinflamasyon, bakteriyel proteinler ve enzimlerin sebep olduğu nörotoksisitenin yanında artan hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin aktivitesi sonucu oluşan stres tepkisi ile kısır bir döngünün oluşması ile duygudurumu ve kognisyonu etkilediği düşünülmektedir (107).

PH ve mikrobiyota ilişkisini ve mikrobiyotanın bellek üzerine etkisini inceleyen çalışmalar mikrobiyotanın Parkinson demansında da bellek üzerine etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda, Parkinson Hastalığında görülen bellek bozukluklarında mikrobiyotanın etkisi olup olmadığı incelenmiştir.

Çalışmamızda elde edilen bulgularda, demografik analizlerde gruplar arası cinsiyet dağılımlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Eğitim ve yaş dağılımları gruplar arası anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,001$). Gruplar arası yaş dağılımının anlamlı farklılık gösteriyor olması bu çalışmanın kısıtlılıklarından biridir.

Bilişsel yıkımı test eden klinik değerlendirme ölçekleri ile yapılan analizlerde (CDR, MMSE) hasta grubunda anlamlı azalma vardır. Aynı zamanda depresyon ölçeğinde de gruplar arası anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 6.1). Hastalık seviyesi ve bilişsel yıkım arttıkça depresyon görülme sıklığı artmıştır. Fakat depresyon skorunun SBST ve MMSE testlerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Hastaların motor değerlendirme ölçeklerinde ise (HYE, BPHDÖ) demans grubunda motor etkilenme MCI grubuna göre fazladır. Yani demans grubu daha fazla yaş almış, daha az eğitilmiş ve daha fazla motor etkilenime sahip bireylerden oluşmaktadır.

Biyoinformatik analizlerde hasta grubu fekal mikrobiyota kompozisyonu sağlıklı kontrollere kıyasla değişiklik göstermiştir. Alfa çeşitlilikte (Şekil 6.2) Chao1 indeksi ile hesaplamada anlamlı fark görülmezken, Shannon ve Simpson indekslerinde alfa çeşitlilik gruplar arası anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Alfa çeşitliliğe bakıldığında demans grubunda çeşitlilik kontrol grubuna göre daha fazla görünmektedir. Bunun sebebi olarak yaş aldıkça bireylerde çekirdek türler azalırken alt türler baskın hale gelmesi şeklinde açıklanabilir (218). Beta çeşitliliğe bakıldığında (Şekil 6.3 ve Şekil 6.4) hem cins hem ASV seviyelerinde gruplar arası anlamlı fark görülmüştür.

Belirli bakteriyel kompozisyonların relatif bollukları hem filum hem aile seviyelerinde farklılık göstermektedir.

Seviye seviye bakıldığında filum seviyesinde (Şekil 6.7), Jiang ve ark., akut depresyonda olanların daha yüksek Bacteroidetes ve Actinobacteria seviyelerine ve daha düşük Firmicutes seviyelerine sahip olduğunu göstermiş, (153) Çalışmamızda ise Actinobacteria ve Firmicutes bolluğu demans grubunda artarken, Bacteroidetes bolluğu hasta gruplarında azalmıştır. Bizim çalışmamızda hasta gruplarında artan demans skoru Actinobacterianın depresyonla ilgili olabildiği sonucunu desteklemektedir.

Bir çalışmada PH hastalarından alınan fekal mikrobiyomda, Bacteroidetes bakteri filumu bolluğu azalmış olduğu bulunmuştur (149). Çalışmamızda Bacteroidetes bolluğunun en az demans grubunda görülmesi Parkinson çalışmalarını desteklerken akut depresyon çalışmalarını desteklememektedir. Parkinson hastalığında yapılan birçok çalışmada, hasta grubunda, çalışmamızda olduğu gibi Firmicutes bolluğu artmıştır (145) (148). Ayrıca bir çalışma, PH'de sıkça görülen *H. pylori* enfeksiyonunun bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini arttırdığını, Bacteroidetes bolluğunu azalttığını, Firmicutes bolluğunu arttırdığını ve *Akkermansia* gibi kısa zincirli yağ asidi üreten bakteriler ürettiğini ortaya koymuştur (219).

Çalışmamızda, *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacteriaceae* ve *Enterococcaceae* bakteri ailelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hasta grubunda arttığı görülmüştür (Şekil 6.9). Bajaj ve arkadaşları, hepatik ensefalopati hasta grubunun

bağırsak mikrobiyotasında, *Enterobacteriaceae*'nin aşırı üretildiğini bulmuş, daha sonra yaptıkları bir vaka kontrol çalışmasında, yaş almış hastaların bilişsel performansının, siroz varlığından bağımsız olarak, *Enterobacteriaceae* bolluğu ile negatif korelasyon gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. PH hastalarından alınan fekal mikrobiyomda, bakteri filumu Bacteroidetes ve bakteri ailesi Prevotellaceae bolluğu azalmış, *Enterobacteriaceae* kontrollere kıyasla PH'de daha bol olduğu rapor edilmiştir (149). Başka bir çalışmada *Eschericia coli*'nin (*Enterobacteriaceae*), kolit, bellek bozukluğuna ve resesif BDNF ekspresyonuna neden olduğu bildirilmiştir (220). Gram negatif bakterilerin geniş bir ailesi olan *Enterobacteriaceae*'nin, bir çalışmada PH'de postural instabilite ve yürüyüş bozuklukları ile doğru orantılı olarak arttığı (147), bir başka çalışmada ise serum lipopolisakkarit (LPS) seviyesini arttırdığı gösterilmiştir (135). LPS ve diğer nörotoksinler bağırsak duvarından geçerek kana karışır ve bağırsak epitelinde bozulmaya sebep olur. *Enterobacteriaceae*, birçok hastalıkta bağırsak inflamasyonu ile ilişkilendirilmiştir (221), *Enterobacteriaceae*, çalışmamızda aynı zamanda SBST öğrenme puanı, SBST anlık hatırlama ve SBST kendiliğinden hatırlama skorları ile güçlü negatif korelasyon gösterirken, SBST tanıma puanı ile pozitif korelasyon göstermektedir (Şekil 6.13). SBST tanıma puanı en yüksek MCI, en düşük demans grubunda bulunmuştur. Bunun sebebi olarak hastanın kendiliğinden hatırlayamadığı kelimeleri ipucu yardımı ile çağırması, hipokampus bütünlüğü korunurken prefrontal bölgede dejenerasyon olarak gösterilebilir. Çünkü mikrobiyotanın kognitif fonksiyonlar üzerine etkisiyle ilgili olduğu düşünülen teorilerden bir tanesi; prefrontal kortekste microRNA ekspresyonu, miyelin plastisitesi ve myelinasyon rol oynadığıdır (186). Bu durumda *Enterobacteriaceae* miktarı arttıkça prefrontal yıkımın arttığını düşünebiliriz. Çalışmamız *Enterobacteriaceae* ile yapılan diğer çalışmaların bulgularını desteklemiş ve *Enterobacteriaceae*'nin kognitif yıkımda etkisi olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda *Bifidobacteriaceae* bakteri ailesinin bolluğu da demans grubunda artmıştır (Şekil 6.9) *Bifidobacteriaceae*, probiyotik olarak kullanılan, zararlı bağırsak bakterilerinin çoğalmasını inhibe eden ve immün regülasyonda rol oynayan “faydalı” olarak kabul edilen bir bakteridir (222) Fakat birçok çalışmada PH'da arttığı gösterilmiştir. Bunun sebebi olarak artmış *Bifidobacteriaceae*'nin kompensatuvar regülasyon etkisi gösteriyor olabileceği düşünülmüştür. Böylece bağırsak

homeostazını düzenlemeye çalışıyor olabileceği öne sürülmüştür. Yakın zamanda PH'lerde ilaçların mikrobiyotaya etkisini inceleyen bir çalışmada entacapone ile tedavi edilen Parkinson Hastalarında *Bifidobacteriaceae*'nın diğer entacapone içermeyen ilaçlarla tedavi edilen hastalara göre bolluğunun daha fazla olduğu rapor edilmiştir.

Çalışmamızdan çıkan sonuçlara göre en yüksek oranda demans grubunda görülen bir diğer bakteri ailesi *Enterococcaceae*'dir. Benzer olarak daha önceki bir çalışmada, *Enterococcaceae*'nin PH hastalarının bağırsak mikrobiyotasında kontrollerden daha fazla olduğu bildirilmiştir (146).

Çalışmamızda bolluğu en yüksek MCI grubunda olan iki bakteri ailesi *Lachnospiraceae* ve *Lactobacillaceae*'dir (Şekil 6.9) *Lachnospiraceae*, en yüksek MCI grubunda olmasına karşın en düşük demans grubunda görülmüştür. İlginçtir ki, *Lachnospiraceae*, bütirat üreterek bağırsak epiteline destek oluyor. Azalması, bağırsak inflamasyonunu ve toksik madde üretimini artırmakta ve bağırsak-epitel bariyerinin bozulmasına sebep olmaktadır. Hem kognitif hem motor beceriler ile korele olan *Lachnospiraceae*'nin azalması, kognitif yıkıma ve motor semptomların artmasına sebep olmaktadır. Çalışmamızda *Lachnospiraceae* ailesine aittir birçok bakteri (*Anaerostipes*, *Lachnoclostridium*, *Agathobacter*) SBST alt tesleri ile pozitif korelasyon göstermiştir (Şekil 6.14) Ayrıca Katekol-O-metil transferaz (COMT) inhibitörleri *Lachnospiraceae* miktarını etkiliyor. Bir COMT inhibitörü olan Entacapone miktarı ile *Lachnospiraceae* miktarı azalıyor (222) (223). Nitekim çalışmamızda entacapone kullanım ağırlıklı olarak demans grubundaydı.

PH hastaları üzerinde yapılan bazı araştırmalar, *Lactobacillaceae* ailesinin ve ilgili *Lactobacillus* cinsinin üyelerinin seviyelerinin arttığını ve *Lachnospiraceae* familyasının ve ilgili *Blautia* ve *Roseburia* cinslerinin seviyelerinin azaldığını göstermiştir (224). Yakın zamanlı bir çalışmada COMT inhibitörleri alan hastalar analizden çıkarıldığında PH hastalarının fekal mikrobiyotasında *Lactobacillaceae*, *Enterobacteriaceae* ve *Enterococcaceae* familyalarının seviyeleri kontrollere kıyasla daha yüksek, *Lachnospiraceae* ise azalmış olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada beş cinsin (*Citrobacter*, *Shigella*, *Enterococcus*, *Salmonella* ve *Roseburia*) anlamlılığı, COMT kullanıcıları analizden çıkarıldığında düşmüştür, bu cinslerin bolluğunun

ilaçtan etkilendiğini düşündürmüştür (224). Parkinson hastaları ile yapılan başka mikrobiyota çalışmalarında da Lactobacillaceae'nın hasta grubunda arttığı gösterilmiştir (146) (222).

Çalışmamızda *Pasteurellaceae* bakteri ailesi hasta grubunda azalırken, *Oligosphaeraceae* bakteri ailesine hem MCI hem demans grubunda hiç rastlanmamıştır.

Escherichia_Shigella, *Bifidobacterium* ve *Klebsiella* cinslerinin bolluğu en çok demans en az kontrol grubunda görülmüştür (Şekil 6.11) Gram-pozitif bir bakteri olan *Bifidobacterium*, depresyon semptomlarını azaltmaktadır. Yakın zamanlı bir çalışmada *Bifidobacteria* probiyotik tedavisinin (*Bifidobacterium infantis*), bağışıklık tepkisinin normalleşmesi, davranışsal bozuklukların iyileşmesi ve beyin sapındaki bazal nöroadrenalin konsantrasyonlarının restorasyonu ile nöral fonksiyonlara etkisi gösterilmiştir (225). Çalışmamızda ilginç bir şekilde *Bifidobacterium* cinsinin bolluğu en çok demans grubunda bulunmuştur. PHD ile yapılan bir çalışmada ise *Bifidobacterium*, *Butyricococcus* ve *Clostridium XIVb* varlığının bilişsel bozukluk ile negatif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur (21).

Escherichia_Shigella, inflamatuvar etkisi ile beyindeki amiloid plakların birikiminde etkilidir (19). Çalışmamızda bolluğu en çok demans en az kontrol grubunda görülmüştür. Isı haritasında SBST alt testleri ile negative korelasyon göstermiştir.

Lachnospira çalışmamızda SBST Toplam Hatırlama puanı ile ilişkilendirilmiştir. Bolluğu ise en az demans, en çok kontrol grubunda görülmüştür (Şekil 6.11)Yakın zamanlı, mikrobiyomun kognitif işlevler üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada *Lachnospira*'nın Rey Sözel Bellek testi, MoCA ve kategori akıcılık testleri ile pozitif korele olduğu rapor edilmiştir (226). Çalışmamızda ısı haritasında SBST alt tesleri ile pozitif korelasyon göstermiştir (Şekil 6.13). Çalışmamız da bu bulgular ile tutarlıdır.

Çalışmamızda, *Faecalibacterium* cinsinin bolluğu en çok MCI, en az demans grubunda görülmüştür. Yine *Faecalibacterium* bakterisi Maaslin2 analizinde (Şekil

6.14) SBST toplam hatırlama puanı ile, Mixomics analizinde (Şekil 6.13) ise SBST tüm tesleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Yakın zamanlı bir çalışmada *Faecalibacterium* cinsinin, SBST'nin bir benzeri olan Rey Sözel Bellek testi ile *Lachnospira* kadar güçlü korelasyon göstermese de pozitif korele, Stroop süresi ile güçlü negatif korelasyon göstermiştir (226). Jiang ve ark, *Faecalibacterium* ile depresyonun şiddeti arasında negatif bir ilişki tanımlamıştır (153). PH'de antiinflamatuvar etkisi olan *Faecalibacterium* gibi butirat üreten bakterilerin ise azaldığını gösterilmiştir. *Faecalibacterium*, SCFA ve anti-inflamatuvar metabolitler üretir. Azaldığında, bağırsak bariyer fonksiyonunun bozularak patojenlere açık hale geldiği ve alfa sinüklein oluşumunu tetiklediği bildirilmiştir (222). Çalışmamızda ilginç bir şekilde en çok MCI grubunda rastlanmıştır. Bunun sebebi olarak ilaç kullanımlarının *Faecalibacterium* miktarını etkileyebileceği düşünülebilir? Çünkü bir çalışmada, L-dopa dışında dopaminerjik ilaç kullananlarda az olmadığı, L-dopa ve entacapone'un *Faecalibacterium* miktarını etkilendiği rapor edilmiştir (227).

Faecalibacterium cinsinin ait olduğu *Ruminococcaceae*, Selüloz azaltan, SCFA üreten bir bakteri ailesidir. PH'de sonuçları karışıklık göstermektedir. *Ruminococcaceae* miktarının hastalık süresi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Artması hastalık süresinin uzaması ile ilişkilendirilmekte, ilk 10 yılda artmayıp, 10 yıldan uzun süreli PH'lerde arttığı düşünülmektedir. Yine COMT inhibitörlerinin *Ruminococcaceae* miktarını azalttığı düşünülmektedir (222). Çalışmamızda *Ruminococcaceae* ailesine ait birçok ASV, SBST kendiliğinden hatırlama puanı ile pozitif korelasyon gösterdi. Yine *Ruminococcaceae* ailesine ait bir ASV ise eğitim ile pozitif korele olarak artmadı. Kendiliğinden hatırlama puanı uzun süreli bellekte kilit bir önem taşımaktadır. *Ruminococcaceae*'nin diğer SCFA üreten bakterilerden ayrılan özellikleri ve belleği nasıl etkilediği yönünde net bir bilgi bulunmasa da, intestinal kök hücrelerini inceleyen bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, farelere alfa-linolenik asit (ALA) uygulamasının *Ruminococcaceae* ve *Prevotellaceae* bolluklarında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Cins düzeyinde, çoğu *Ruminococcaceae* familyasına ait olan toplam 12 cinsin bolluğu önemli ölçüde arttığı rapor edilmiş, Yazarlar, *Ruminococcaceae* tarafından üretilen SCFA'ların ALA'ya aracılık ettiğini, Wnt/ β -katenin sinyal yolunu aktive ederek intestinal kök hücrelerin çoğalmasını desteklediğini bildirmişlerdir (228).

Çalışmamızda *Ruminococcaceae* ailesine ait *Ruminococcus* bakteri cinsi hem MCI grubu ile negatif korelasyon göstermiş, hem SBST alt testleri ile pozitif korelasyon göstermiştir (Şekil 6.13)

Çalışmamızda SBST kendiliğinden hatırlama puanı ile pozitif korelasyon gösteren ASV'lerin ait olduğu bir başka bakteri ailesi ise *Christensenellaceae*'dir (Şekil 6.14). *Christensenellaceae* insan sağlığı için önemli olduğu bilinmektedir. Literatürde, artması, BMI ve visseral yağ kütlesi ile negatif korelasyon gösterirken, Lipit metabolizması ve lipit absorpsiyonunu etkilediği düşünülmektedir. Daha önce bir çalışmada da PH'de Non-motor semptomlarla ilişkili bulunmuştur. (222).

Çalışmamızda *Lactobacillus*, en yüksek MCI, en düşük kontrol grubunda görülmüştür. *Lactobacillus*'un bolluğunun en az kontrol grubunda bulunması bu bulgular ile tutarlıdır. *Lactobacillus* ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Yakın zamanlı bir çalışmada *Lactobacillus* MoCA testi ile zayıf, Rey Sözel Bellek testi ile güçlü negatif korelasyon göstermiştir (226). Çalışmamızda SBST tanıma puanı ile ilişkili bulunmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Bir çalışmada miyokard enfarktüsü geçirmiş olan sıçanlara *Lactobacillus helveticus* R0052 içeren probiyotik verildiğinde hipokampus ve amigdalada iyileşme rapor edilirken, (229) bir başka probiyotik çalışmasında ise *Lactobacillus farciminis*, stres kaynaklı HPA eksenini aktivitesinin yükselmesini ve in vivo nöroinflamasyonu tersine çevirdiği, *Lactobacillus rhamnosus*'un vagus siniri yoluyla in vivo duygusal davranışı ve merkezi GABA reseptör ekspresyonunu değiştirdiği, böylece farelerde hem anksiyete hem de depresyon benzeri semptomları azalttığı gösterilmiştir (230). Diyabet modelli bir hayvan çalışmasında ise, probiyotik (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus fermentum*) takviyesi alan sıçanların, hipokampal LTP ve azalan sinaptik iletimi geri kazandığı gösterilmiştir (231). Oysa insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, *Lactobacillus casei* içeren sütlü içecek alan çalışma grubu, daha iyi bir ruh hali gösterirken, bellek görevlerinde düşük performans sergilediği gösterilmiştir (232). Bir başka insan çalışmasında, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus reuteri* ve *Lactobacillus fermentum* içeren probiyotikler alan PH hastaları, plasebo verilenlere kıyasla toplam Birleşik Parkinson Hatalığı Değerlendirme Ölçeği puanında önemli bir azalma

göstermiştir (176). Yine de *Lactobacillusun* bazı türleri D-lactate üretmektedir. D-lactate nörotoksik etkisi ile kronik yorgunluk sendromuna sebep olduğu bilinmektedir. Bu sebeple *Lactobacillus* içeren probiyotik seçimi önemlidir. (107). Probiyotik çalışmaları dışında, çalışmamızda olduğu gibi fekal mikrobiyota kompozisyonlarına bakılan bir çalışmada, PH'li hastaların mikrobiyotasındaki *Lactobacillus* içeriğindeki artış Fin popülasyonunda da gösterilmiştir. Bu bakterilerin, bağırsak nöronları ile etkileşerek a-sinüklein üretimini etkileyebileceğini göstermiştir (233).

Roseburia, kısa zincirli yağ asiti (SCFA) üreten anti-inflamatuar etkileri olan *Roseburia* cinsinin PH'de azalmış olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (150). Nörotransmitter sentezinde ve regülasyonunda rol oynadığı düşünülen bir bakteridir (168). *Roseburia* relatif bolluğu çalışmamızda en çok kontrol, en az demans grubunda bulunmuştur. Ayrıca aşamalı regresyon analizinde SBST Toplam Hatırlama puanı ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda ısı tablosuna göre, yaş ile negatif korelasyon gösteren *Prevotella_9* ve *Succinivibro* bakterilerine ait ASV'ler gözlenmiştir (Şekil 6.13). Bağırsak mikrobiyota çeşitliliğindeki azalma, yaşlanma sürecindeki en yaygın değişikliklerden biridir. Çekirdek türler, alt baskın türlerin artan bolluğu ile azalma eğilimindedir. *Firmicutes*, *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Clostridium* sayıları 65 yaş ve üzeri kişilerde önemli ölçüde azaldığı, ayrıca, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) ve γ -aminobutirik asit (GABA) metabolitlerinin daha düşük seviyeleri ile ilişkili olan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'da önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir (218).

Hem bilişsel işlev hem de mikrobiyom, yaşam tarzı ve diyet dahil olmak üzere birçok değiştirilebilir ve değiştirilemez faktörden etkilenir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki ve oranlarındaki değişikliklerin çok sayıda hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmektedir; ancak şu anda araştırmaların erken bir aşamasında bulunduğu vurgulanmalıdır. Bağırsak mikrobiyotasının hastalıkların gelişimi üzerine etkisiyle ilişkili olabilecek birkaç potansiyel mekanizma önerilmesine rağmen, bağırsak mikrobiyotasını etkileyebilecek çok sayıda kafa karıştırıcı faktör olması nedeniyle bu konuyla ilgili ileriye dönük araştırma yapmak son derece zordur (218).

Demansı olan yaş almış bireyler, mikrobiyom araştırmalarında ortak değişkenler olarak ele alınması zor olan birçok hastalık, çoklu ilaç kullanımı, fonksiyonel bağımlılık, yetersiz beslenme, kabızlık ve geriatrik sendromlarla birlikte karmaşık klinik tablolara sahip olabilirler (234). İnsanlarda uyku eksikliği kaynaklı bağırsak disbiyozu, bilişsel bozulma ve TLR4/NF-KB sinyal yolu aktivasyonu ile ilgili olduğu gösterilmiştir (235). PH’de REM uyku problemleri yaygın bir semptomdur (236).

Sonuç olarak, yapmış olduğumuz farklı analizlerde ortak olarak ortaya çıkan bazı bakteriler bize bellek ile mikrobiyotanın ilişkili olabileceğini göstermiştir. *Ruminococcaceae* ailesine ait *Feacalibacterium*, regresyon analizlerinde SBST toplam hatırlama puanı ve ısı haritasında SBST tüm tesleri ile pozitif korelasyon göstermektedir. Yine önemli bir bakteri ailesi *Lachnospiraceae*’ya ait *Lachnoclostridium*, *Anaerostipes* ve *Agathobacter* birden fazla analizde ortak olarak anlamlı bulunmuştur. *Anaerostipes* Eğitim ile bir diğer analizde ise SBST ğrenme puanı ile pozitif korelasyon göstermiştir. *Agathobacter* ise hem SBST tanıma puanı ile ilişkilendirilmiş hem ısı haritasında SBST tüm alt testleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. *Clostridium* (*Clostridiaceae*) ise SBST ğrenme ile ilişkili ve başka analizde MCI ve Demans grubu ile negatif korele bulunmuştur. *Lachnospiraceae*, *Anaerostipes*, *Faecalibacterium* ve *Clostridium* bakterileri SCFA üreten bakterilerdir. SCFA’ların BDNF ekspresyonu, inflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu, serotonin homeostazı gibi birçok yoldan (bknz şekil 4.1) doğrudan veya dolaylı olarak belleğe etki edebildikleri gösterilmiştir. Yine de daha çok katılımcı ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Parkinson hastalığının heterojenite gösteriyor olması, Parkinson hastalarında REM uyku davranış bozukluğunun sık görülmesi, çoklu ilaç kullanımının gerektirmesi, hasta grubunun yaşça büyük olması gibi etkenler çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 124, 901–905, 2017.
2. Nair AT, Ramachandran V, Joghee NM, Antony S, Ramalingam G. Gut microbiota dysfunction as reliable non-invasive early diagnostic biomarkers in the pathophysiology of Parkinson's disease: A critical review. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 24: 30–42. 2018.
3. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG. et al. Projected number of people with parkinson disease in the most populous nations 2005 through 2030. *Neurology.* 68:384–386, 2007.
4. Fasano A, Visanji NP, Liu, LW, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 14: 625–639, 2015.
5. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 9: 1200–1213, 2010.
6. Calabresi P, Picconi B, Parnetti L, & Di Filippo M. A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine–acetylcholine synaptic balance. *The Lancet Neurology*, 5(11): 974-983, 2006.
7. Beydoun HA, Beydoun MA, Mishra NK, Rostant OS, Zonderman AB, Eid SM. Comorbid Parkinson's disease, falls and fractures in the 2010 National Emergency Department Sample. *Parkinsonism & related disorders.* 1, 35:30-5, 2017.
8. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ., Hawkes CH, et. al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 27(5), 617-626, 2012.
9. Heintz-Buschart A, Pandey U, Wicke T, Sixel-Doring F, Janzen A, Sittig-Wiegand E et al. The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 33(1):88–98, 2018.
10. Alifirova VM, Zhukova NG, Zhukova IA, Mironova YS, Petrov VA, Izhboldina OP et al. Correlation between emotional- affective disorders and gut microbiota composition in patients with Parkinson's disease. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 71(6):427–435, 2016.

11. Qian Y, Yang X, Xu S, Wu C, Song Y, Qin N et al. Alteration of the fecal microbiota in Chinese patients with Parkinson's disease. *Brain Behav Immun* 70:194–202, 2018.
12. Ticinesi A, Tana C, Nouvenne A, Prati B, Lauretani F, Meschi T. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. *Clinical interventions in aging*. 13:1497, 2018.
13. Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, Cho JH, Whary MT, Philpott DJ, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut*; 60: 307e17, 2011.
14. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*. 156:84e96, 2014.
15. Martins-De-Souza D. Proteome and transcriptome analysis suggests oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 44:149e56, 2010.
16. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterology and Motility*. 24(5):405-413, 2012.
17. Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, Ajami NJ, Petrosino JF, Costa-Mattioli M. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell*. 165, 1762–1775, 2016.
18. Ritz NL, Burnett BJ, Setty P, Reinhart KM, Wilson MR, Alcock J, et al. Sulfate-reducing bacteria impairs working memory in mice. *Physiology & Behavior*. 1;157:281-7, 2016.
19. Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging*. 49:60–68, 2017.
20. Vogt NM, Kerby RL, Dill-Mcfarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 7(1):13537, 2017.
21. Qian Y, Yang Y, Xu S, et al. Alteration of the fecal microbiota in Chinese patients with Parkinson's disease. *Brain Behav Immun*. 2; Epub, 2018.
22. Caputi V, Giron MC. Microbiome-gut-brain axis and toll-like receptors in Parkinson's disease. *International journal of molecular sciences*. 19(6):1689, 2018.

23. Jankovic, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, 79(4), 368-376, 2008.
24. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 348: 1356–64, 2003.
25. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 157: 1015–22, 2003.
26. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et.al. Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-21, 2017.
27. De Lau LM & Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525-535, 2006.
28. Morens DM. et al. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men. *Neurology* 46, 1044–1050, 1996.
29. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 15, 1257–1272, 2016.
30. Halliday GM, Holton JL, Revesz T, Dickson DW. Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathol*. 122, 187–204, 2011.
31. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114, 2283–2301, 1991.
32. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 122, 1437–1448, 1999.
33. Dijkstra AA, et al. Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 29, 1244–1251, 2014.
34. Iacono D, et al. Parkinson disease and incidental Lewy body disease: just a question of time? *Neurology* 85, 1670–1679, 2015.
35. Braak H, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 24, 197–211, 2003.
36. Nalls MA, et al. Large-scale meta-analysis of genomewide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat. Genet*. 46, 989–993, 2014.

37. Vekrellis K, Xilouri M, Emmanouilidou E, Rideout HJ, Stefanis L. Pathological roles of alpha synuclein in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 10, 1015–1025, 2011.
38. Melki R. Role of different alpha-synuclein strains in synucleinopathies, similarities with other neurodegenerative diseases. *J. Parkinsons Dis.* 5, 217–227, 2015.
39. Xilouri M, Brekk OR, Stefanis L. Alphasynuclein and protein degradation systems: a reciprocal relationship. *Mol. Neurobiol.* 47, 537–551, 2013.
40. Kaushik S, Cuervo AM. Proteostasis and aging. *Nat. Med.* 21, 1406–1415, 2015.
41. Angot E, Steiner JA, Hansen C, Li JY, Brundin P. Are synucleinopathies prion-like disorders? *Lancet Neurol.* 9, 1128–1138, 2010.
42. Tyson T, Steiner JA, Brundin P. Sorting out release, uptake and processing of alpha-synuclein during prion-like spread of pathology. *J. Neurochem.* 139 (Suppl. 1), 275–289, 2016.
43. Berg D, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson’s disease. *Mov. Disord.* 30, 1600–1611, 2015.
44. Schapira AH. Mitochondrial dysfunction in Parkinson’s disease. *Cell Death Differ.* 14, 1261–1266, 2007.
45. Bose A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson’s disease. *J. Neurochem.* 139 (Suppl. 1), 216–231, 2016.
46. Pickrell AM, Youle RJ. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson’s disease. *Neuron* 85, 257–273 2015.
47. Hsieh CH, et al. Functional impairment in miro degradation and mitophagy is a shared feature in familial and sporadic Parkinson’s disease. *Cell Stem Cell* 19, 709–724, 2016.
48. Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson’s disease. *J. Parkinsons Dis.* 3, 461–491, 2013.
49. Bonifati V, et al. Mutations in the DJ 1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 299, 256–259, 2003.
50. Di Nottia M, Masciullo M, Verrigni D, Petrillo S, Modoni A, Rizzo V, et.al. DJ-1 modulates mitochondrial response to oxidative stress: clues from a novel diagnosis of PARK7. *Clinical genetics.* 92(1):18-25, 2017.

51. Guzman JN. et al. Oxidant stress evoked by pacemaking in dopaminergic neurons is attenuated by DJ 1. *Nature* 468, 696–700, 2010.
52. Moehle MS, West AB. M1 and M2 immune activation in Parkinson's disease: foe and ally? *Neuroscience* 302, 59–73, 2015.
53. Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science* 353, 777–783, 2016.
54. Jankovic J. Pathophysiology and assessment of parkinsonian symptoms and signs. In: Pahwa R, Lyons K, Koller WC, eds. *Handbook of Parkinson's disease*. New York: Taylor and Francis Group, LLC. 79–104, 2007.
55. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, et al. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17:867–76, 2002 .
56. Post B, Merkus MP, Haan RJ, et al. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: A systematic review. *Mov Disord*. 22:1839–51, 2007.
57. Vingerhoets FJG, Schulzer M, Calne DB, et al. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol*. 41:58–64, 1997.
58. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. *Ann Neurol* 56:532–9, 2004.
59. Lozza C, Marie RM, Baron JC. The metabolic substrates of bradykinesia and tremor in uncomplicated Parkinson's disease. *Neuroimage*. 17:688–99, 2002.
60. Hallett M, Khoshbin S. A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain*. 103:301–14, 1980.
61. Shulman LM, Singer C, Bean JA, et al. Internal tremor in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 11:3–7, 1996.
62. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism: a prospective study. *Can J Neurol Sci*.18:275–8, 1991.
63. Riley D, Lang AE, Blair RD, et al. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;52:63–6, 1989.
64. Ashour R, Jankovic J. Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 21:1856–63, 2006.

65. Bloch F, Houeto JL, Tezenas du MS, et al. Parkinson's disease with camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:1223–8, 2006.
66. Villarejo A, Camacho A, Garcia-Ramos R, et al. Cholinergic-dopaminergic imbalance in Pisa syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 26:119–21, 2003.
67. Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 77:468–73, 2006.
68. Wenning GK, Ebersbach G, Verny M, et al. Progression of falls in postmortem confirmed parkinsonian disorders. *Mov Disord.* 14:947–50, 1999.
69. Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 94:S41–5, 1992.
70. Adkin AL, Frank JS, Jog MS. Fear of falling and postural control in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 18:496–502, 2003.
71. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology.* 56:1712–21, 2001.
72. Macht M, Kaussner Y, Moller JC, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov Disord.* 22:953–6, 2007.
73. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, et al. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord.* 19:871–84, 2004.
74. Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, et al. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 10:391–8, 2003.
75. Singh R, Pentland B, Hunter J, et al. Parkinson's disease and driving ability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 78:363–6, 2007.
76. Vreeling FW, Jolles J, Verhey FRJ, et al. Primitive reflexes in healthy, adult volunteers and neurological patients: methodological issues. *J Neurol.* 240:495–504, 1993.
77. Li JY, Espay AJ, Gunraj CA, et al. Interhemispheric and ipsilateral connections in Parkinson's disease: relation to mirror movements. *Mov Disord.* 22:813–21, 2007.

78. Hunker CJ, Abbs JH, Barlow SM. The relationship between parkinsonian rigidity and hypokinesia in the orofacial system: a quantitative analysis. *Neurology*. 32:749–54, 1982.
79. Critchley EMR. Speech disorders of Parkinsonism: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 44:751–8, 1981.
80. Potulska A, Friedman A, Krolicki L, et al. Swallowing disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 9:349–53, 2003.
81. Bagheri H, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, et al. A study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 22:213–15, 1999.
82. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 22:S119-S122, 2016.
83. Kim HS, Cheon SM, Seo JW, Ryu HJ, Park KW, Kim JW. Nonmotor symptoms more closely related to Parkinson's disease: comparison with normal elderly. *Journal of the neurological sciences*. 15;324(1-2):70-3, 2013.
84. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, Poncet M, Chérif AA. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology*. 13;59(3):408-13, 2002.
85. Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*. 1;38(8):1237, 1988.
86. Cavaco S, Gonçalves A, Mendes A, Vila-Chã N, Moreira I, Fernandes J, Damásio J, Teixeira-Pinto A, Bastos Lima A. Abnormal olfaction in Parkinson's disease is related to faster disease progression. *Behavioural Neurology*. 2015.
87. Nowacka B, Lubiński W, Honczarenko K, Potemkowski A, Safranow K. Ophthalmological features of Parkinson disease. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 20:2243, 2014.
88. Bodis-Wollner I, Kozłowski PB, Glazman S, Miri S. α -synuclein in the inner retina in parkinson disease. *Annals of neurology*. 75(6):964-6, 2014.
89. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement disorders*. 30;23(2):183-9, 2008.

90. Qamhawi Z, Towey D, Shah B, Pagano G, Seibyl J, Marek K, et.al. Clinical correlates of raphe serotonergic dysfunction in early Parkinson's disease. *Brain*. 1;138(10):2964-73, 2015.
91. Simuni T, Fernandez HH. Anxiety in Parkinson's disease. In *Parkinson's Disease and Nonmotor Dysfunction*. Humana Press, Totowa, NJ. pp. 17-29, 2013.
92. Den Brock MG, van Dalen JW, et.al. Apathy in Parkinson's disease: a systematic review and metaanalysis, *Mov. Disord*. 30:759e769, 2015.
93. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement disorders*. 23(6):837-44, 2008.
94. Stefanova E, et.al. Mild cognitive impairment in early Parkinson's disease using the Movement Disorder Society Task Force criteria: cross-sectional study in Hoehn and Yahr stage 1. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 40(3-4):199-209, 2015.
95. Hellman AM, Shah SP, Pawlowski SM, Duda JE, Morley JF. Continuous non-invasive monitoring to detect covert autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 21(7):723-8, 2015.
96. Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 14(6):625-39, 2015.
97. Winge K. Lower urinary tract dysfunction in patients with parkinsonism and other neurodegenerative disorders. *Handbook of clinical neurology*. 130:335-56, 2015.
98. Bronner G, Cohen OS, Yahalom G, Kozlova E, Orlev Y, Molshatzki N, Strauss H, Hassin-Baer S. Correlates of quality of sexual life in male and female patients with Parkinson disease and their partners. *Parkinsonism & related disorders*. 20(10):108, 2014.
99. Trachani E, Constantoyannis C, Sirrou V, Kefalopoulou Z, Markaki E, Chroni E. Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on sweating function in Parkinson's disease. *Clinical neurology and neurosurgery*. 112(3):213-7, 2010.
100. Kurtis MM, Rodriguez-Blazquez C, Martinez-Martin P, ELEM Group. Relationship between sleep disorders and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 19(12):1152-5, 2013.

101. Dogan VB, Koksal A, Dirican A, Baybas S, Dirican A, Dogan GB. Independent effect of fatigue on health-related quality of life in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurological Sciences*. 36(12):2221-6, 2015.
102. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arc Neurol* 66:1447-55. 2009.
103. Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's Disease. *Mov. Disord*. 22-1272-7. 2007.
104. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 75:1062-9. 2010.
105. Caballol N, Martí MJ, Tolosa E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 22(S17):S358-66. 2007.
106. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 21(9):1343-9. 2006.
107. Galland, L. The gut microbiome and the brain. *Journal of medicinal food*, 17(12), 1261-1272, 2014.
108. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al.: The sequence of the human genome. *Science*. 291:1304-1351, 2001.
109. Surjyadipta B, Lukiw WJ, Alzheimer's disease and the microbiome. *Front Cell Neurosci*. 7:153-160, 2013.
110. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 464:59-65, 2010.
111. Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol*. 12:129-134, 2004.
112. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, et al.: Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA*. 106:3698-3703, 2009. .
113. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil*. 23:255-264, 2011.

114. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108:3047–3052, 2011.
115. Crumeyrolle-Arias M, Jaglin M, Bruneau A, et al. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 42:207–217, 2014.
116. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 13:701–712, 2012.
117. Duerkop BA, Vaishnava S, Hooper LV. Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface. *Immunity*. 31:368–376, 2009.
118. Heumann D, Barras C, Severin A, Glauser MP, Tomasz A. Gram-positive cell walls stimulate synthesis of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 by human monocytes. *Infect Immun*. 62:2715–2721, 1994.
119. Ulevitch RJ, Tobias PS: Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. *Annu Rev Immunol*. 13:437–457, 1995.
120. Yang JY, Huang JW, Chiang CK, et al. Higher plasma interleukin-18 levels associated with poor quality of sleep in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 22:3606–3609, 2007.
121. Hornig M: The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness. *Curr Opin Rheumatol*. 25:488–795, 2013.
122. Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*. 479:538–541, 2011.
123. Thurn JR, Pierpont GL, Ludvigsen CW, Eckfeldt JH. D-lactate encephalopathy. *Am J Med*. 79:717–721, 1985.
124. Qureshi MO, Khokhar N, Shafqat F. Ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 24:160–163, 2014.
125. Qiao Z, Li Z, Li J, et al. Bacterial translocation and change in intestinal permeability in patients after abdominal surgery. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 29:486–491, 2009.
126. Skowron'ska M, Albrecht J. Alterations of blood brain barrier function in hyperammonemia: an overview. *Neurotox Res*. 21:236–244, 2012.

127. Macfarlane GT, Macfarlane S. Fermentation in the human large intestine: its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 45 Suppl: S120–S127, 2011.
128. De Preter V, Geboes KP, Bulteel V, Vandermeulen G. Kinetics of butyrate metabolism in the normal colon and in ulcerative colitis: the effects of substrate concentration and carnitine on the b-oxidation pathway. *Aliment Pharmacol Ther.* 34: 526–532, 2011.
129. Segain JP, Raingeard de la Blétière D, Bourreille A, et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkappaB inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut* 47: 397–403, 2000.
130. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 121: 91–119, 2014.
131. Harrison IF, Dexter DT. Epigenetic targeting of histone deacetylase: therapeutic potential in Parkinson's disease? *Pharmacol Ther.* 140:34–52, 2013.
132. Clairembault T, Leclair-Visonneau L, Coron E, Bourreille A, Le Dily S, Vavasseur F et al. Structural alterations of the intestinal epithelial barrier in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun* 3:12, 2015.
133. Ha CW, Lam YY, Holmes AJ. Mechanistic links between gut microbial community dynamics, microbial functions and metabolic health. *World J Gastroenterol* 20(44):16498–16517, 2014.
134. Houser MC, Tansey MG. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? *NPJ Parkinson's Dis* 3:3, 2017.
135. Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, Voigt RM, Shaikh M, Jaglin JA et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One* 6(12):e28032, 2011.
136. Villumsen M, Aznar S, Pakkenberg B, Jess T, Brudek T. Inflammatory bowel disease increases the risk of Parkinson's disease: a Danish nationwide cohort study 1977–2014. *Gut* 68(1):18–24, 2019.
137. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 30(10):1351–1360, 2015.

138. Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, Okuno T, Asahara T, Nomoto K et al. Intestinal dysbiosis and lowered serum Lipopolysaccharide-binding protein in Parkinson's disease. *PLoS One* 10(11):e0142164, 2015.
139. Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, Biraud M, Rouaud T, Pouclet H et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 50:42–48, 2013.
140. . Perez-Pardo P, Dodiya HB, Engen PA, Forsyth CB, Huschens AM, Shaikh M et al. Role of TLR4 in the gut-brain axis in Parkinson's disease: a translational study from men to mice. *Gut* 68:829–843, 2018.
141. Barichella M, Severgnini M, Cilia R, Cassani E, Bolliri C, Caronni S et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Mov Disord* 34:396–405, 2018.
142. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell*. 167(6):1469–1480 e12, 2016.
143. Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, Wissemann WT, Lewis MR, Wallen ZD et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Mov Disord*. 32(5):739–749, 2017.
144. Lubomski M, Tan AH, Lim SY, Holmes AJ, Davis RL, Sue CM. Parkinson's disease and the gastrointestinal microbiome. *Journal of neurology*. 267(9):2507-23, 2020.
145. Gerhardt S, Mohajeri MH. Changes of colonic bacterial composition in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases. *Nutrients* 10(6):E708, 2018.
146. Hopfner F, Kunstner A, Muller SH, et al. Gut microbiota in Parkinson disease in a northern German cohort. *Brain Res*. 1667:41–45, 2017.
147. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*. 30(3):350–358, 2015.
148. Bedarf JR, Hildebrand F, Coelho LP, et al. Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage LDOPA- naive Parkinson's disease patients. *Genome Med*. 9 (1):39, 2017.

149. Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord.* 32: 66–72, 2016.
150. Lubomski M, Tan AH, Lim SY, Holmes AJ, Davis RL, Sue CM. Parkinson's disease and the gastrointestinal microbiome. *Journal of neurology*, 1-17, 2019.
151. Berg D, Lang AE, Postuma RB, Maetzler W, Deuschl G, Gasser T et al. Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. *Lancet Neurol* 12(5):514–524, 2013.
152. Broen MP, Narayen NE, Kuijff ML, Dissanayaka NN, Leentjens AF. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 31(8):1125–1133, 2016.
153. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 48:186–194, 2015.
154. Minato T, Maeda T, Fujisawa Y, Tsuji H, Nomoto K, Ohno K et al. Progression of Parkinson's disease is associated with gut dysbiosis: two-year follow-up study. *PLoS One.* 12(11):e0187307, 2017.
155. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2:345–348, 2011.
156. Wall R, Cryan JF, Ross RP, Fitzgerald GF, Dinan TG, Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol* 817:221–239, 2014.
157. Potgieter M, Bester J, Kell DB, Pretorius E. The dormant blood microbiome in chronic, inflammatory diseases. *FEMS Microbiol Rev.* 39:567–591, 2015.
158. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 161:264–276, 2015.
159. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Bjorklund T, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol* 128:805–820, 2014.

160. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. Gamma-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol.* 113:411–417, 2012.
161. Shishov VA, Kirovskaia TA, Kudrin VS, Oleskin AV. Amine neuromediators, their precursors, and oxidation products in the culture of *Escherichia coli* K-12. *Prikl Biokhim Mikrobiol* 45:550– 554, 2009.
162. Özogul F. Effects of specific lactic acid bacteria species on biogenic amine production by foodborne pathogen. *Int J Food Sci Technol.* 46:478–484, 2011.
163. Tsavkelova EA, Botvinko IV, Kudrin VS, Oleskin AV. Detection of neurotransmitter amines in microorganisms with the use of high-performance liquid chromatography. *Dokl Biochem.* 372:115–117, 2000.
164. Marquardt P, Spitznagel G. Bakterielle acetylcholine bildung in kunstlichen Nahrboden. *Arzneimittelforschung.* 9:456–465, 1959.
165. Kawashima K, Misawa H, Moriwaki Y, Fujii YX, Fujii T, Horiuchi Y, et al. Ubiquitous expres- sion of acetylcholine and its biological functions in life forms without nervous systems. *Life Sci* 80:2206–2209, 2007.
166. Landete JM, De las Rivas B, Marcobal A, Munoz R. Updated molecular knowledge about histamine biosynthesis by bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 48:697–714, 2008.
167. Thomas CM, Hong T, van Pijkeren JP, Hemarajata P, Trinh DV, Hu W, Britton RA, Kalkum M, Versalovic J. Histamine derived from probiotic *Lactobacillus reuteri* suppresses TNF via modula- tion of PKA and ERK signaling. *PLoS One.* 7:e31951, 2012.
168. Russell WR, Hoyles L, Flint HJ, Dumas ME. Colonic bacterial metabolites and human health. *Curr Opin Microbiol.* 16:246–25, 2013.
169. Tsavkelova EA, Botvinko IV, Kudrin VS, Oleskin AV. Detection of neurotransmitter amines in microorganisms with the use of high-performance liquid chromatography. *Dokl Biochem* 372:115–117, 2000.
170. Shishov VA, Kirovskaia TA, Kudrin VS, Oleskin AV. Amine neuromediators, their precursors, and oxidation products in the culture of *Escherichia coli* K-12. *Prikl Biokhim Mikrobiol.* 45:550– 554, 2009.

171. Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, Thacker LR, Heuman DM, Smith S, et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 302(1):G168-75, 2012.
172. Bajaj JS, Ahluwalia V, Steinberg JL, Hobgood S, Boling PA, Godschalk M, et al. Elderly patients have an altered gut-brain axis regardless of the presence of cirrhosis. *Scientific reports*. 6;6(1):1-2, 2016.
173. Zhao Y, Jaber V, Lukiw WJ. Secretory products of the human GI tract microbiome and their potential impact on Alzheimer's disease (AD): detection of lipopolysaccharide (LPS) in AD hippocampus. *Front Cell Infect Microbiol*. 7:318, 2017.
174. Allen AP, Hutch W, Borre YE, et al. *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl Psychiatry*. 6(11):e939, 2016.
175. Sun MF, Zhu YL, Zhou ZL, et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF-alpha signaling pathway. *Brain Behav Immun*. 70:48-60, 2018.
176. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Daneshvar Kakhaki R, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Clin Nutr*. 38(3):1031-1035, 2019.
177. Beilharz JE, Kaakoush NO, Maniam J, Morris MJ. Cafeteria diet and probiotic therapy: cross talk among memory, neuroplasticity, serotonin receptors and gut microbiota in the rat. *Molecular psychiatry*. 23(2):351-61, 2018.
178. Su A, Yang W, Zhao L, Pei F, Yuan B, Zhong L, Ma G, Hu Q. *Flammulina velutipes* polysaccharides improve scopolamine-induced learning and memory impairment in mice by modulating gut microbiota composition. *Food & function*. 9(3):1424-32, 2018.
179. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell*. 1;167(6):1469-80, 2016.

180. McCARTHY MA, ADDINGTON-HALL JU, Altmann DA. The experience of dying with dementia: a retrospective study. *International journal of geriatric psychiatry*. 12(3):404-9, 1997.
181. Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, Cho JH, Whary MT, Philpott DJ, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut*. 1;60(3):307-17, 2011.
182. Czerniawski J, Guzowski JF. Acute neuroinflammation impairs context discrimination memory and disrupts pattern separation processes in hippocampus. *Journal of Neuroscience*. 10;34(37):12470-80, 2014.
183. Lukiw WJ. Bacteroides fragilis lipopolysaccharide and inflammatory signaling in Alzheimer's disease. *Frontiers in microbiology*. 26;7:1544, 2016.
184. Webster KE, Kim HO, Kyparissoudis K, Corpuz TM, Pinget GV, Uldrich AP, et al. IL-17-producing NKT cells depend exclusively on IL-7 for homeostasis and survival. *Mucosal immunology*. 7(5):1058-67, 2014.
185. Mao JH, Kim YM, Zhou YX, Hu D, Zhong C, Chang H, et al. Genetic and metabolic links between the murine microbiome and memory. *Microbiome*. 8(1):1-4, 2020.
186. Hoban AE, Stilling RM, Moloney GM, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, et al. Microbial regulation of microRNA expression in the amygdala and prefrontal cortex. *Microbiome*, 5(1), 1-11, 2017.
187. Gao W, Baumgartel KL, Alexander SA. The gut microbiome as a component of the gut-brain axis in cognitive health. *Biological Research for Nursing*. 22(4):485-94. 2020.
188. Kumar A. Long-term potentiation at CA3-CA1 hippocampal synapses with special emphasis on aging, disease, and stress. *Frontiers in aging neuroscience*, 3, 7. 2011.
189. Heyck M, Ibarra A. Microbiota and memory: A symbiotic therapy to counter cognitive decline?. *Brain Circulation*. 5(3):124. 2019.
190. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc. Nutr. Soc.* 62, 67-72. 2003.

191. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 16(8):461-78. 2019.
192. Morrison CD. Leptin signaling in brain: a link between nutrition and cognition? *Biochim. Biophys. Acta* 1792, 401–408. 2009.
193. Farr OM, Tsoukas MA, Mantzoros CS. Leptin and the brain: influences on brain development, cognitive functioning and psychiatric disorders. *Metabolism* 64, 114–130. 2015.
194. Li E. et al. Ghrelin directly stimulates adult hippocampal neurogenesis: implications for learning and memory. *Endocr. J.* 60, 781–789. 2013.
195. Fischer A, Sananbenesi F, Wang X, Dobbin M, Tsai LH. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature* 447, 178–182. 2007.
197. Neyrinck AM, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am. J. Clin. Nutr.* 90, 1236–1243. 2009.
198. Isacson R. et al. The glucagon-like peptide 1 receptor agonist exendin-4 improves reference memory performance and decreases immobility in the forced swim test. *Eur. J. Pharmacol.* 650, 249–255. 2011.
199. Yano JM, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 161, 264–276. 2015.
200. Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl.* 39:165-72, 1993.
201. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders*. 27(3):349-56, 2012.
202. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement disorder Society*. 15;22(12):1689-707, 2007.
203. Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) - Bir Ön Çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 29: 196-206, 1992.

204. Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J. Psychiatr. Res.* 17. 37-49, 1983.
205. Brink TL, Yesavage JA, Lum O, Heersema PH, Adey M, Rose TL. Screening tests for geriatric depression. *Clinical gerontologist.* 14;1(1):37-43, 1982.
206. Ertan T, Eker E. Reliability, validity, and factor structure of the geriatric depression scale in Turkish elderly: are there different factor structures for different cultures?. *International Psychogeriatrics.* 12(2):163-72, 2000.
207. McDowell I, Kristjansson B, Hill GB, Hebert R. Community screening for dementia: the mini mental state exam (MMSE) and modified mini-mental state exam (3MS) compared. *Journal of clinical epidemiology.* 1;50(4):377-83, 1997.
208. Morris JC. The clinical dementia rating (cdr): Current version and. *Young.* 41:1588-92, 1991.
209. Quast C, Pruesse E, Yilmaz P, Gerken J, Schweer T, Yarza P, et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. *Nucleic Acids Research.* 41, 2013.
210. Weber N, Liou D, Dommer J, MacMenamin P, Quiñones M, Misner I, et al. Nephel: a cloud platform for simplified, standardized and reproducible microbiome data analysis. *Bioinformatics.* 15;34(8):1411-3, 2018.
211. Davis NM, Proctor DM, Holmes SP, Relman DA, Callahan BJ. Simple statistical identification and removal of contaminant sequences in marker-gene and metagenomics data. *Microbiome.*;6:226, 2018.
212. Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, Bokulich NA, Abnet CC, Al-Ghalith GA, et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nature biotechnology.* 37(8):852-7, 2019.
213. McMurdie PJ, Holmes S. phyloseq: an R package for reproducible interactive analysis and graphics of microbiome census data. *PLoS One* 8: e61217, 2013.
214. MaAsLin2 Mallick H, Rahnavard A, McIver LJ, Ma S, Zhang Y, et al. Multivariable association discovery in association discovery in population-scale metagenomics studies. *PLoS Comput Biol* 17:e1009442, 2021.

215. Dhariwal A, Chong J, Habib S, King IL, Agellon LB, Xia J. MicrobiomeAnalyst: a web-based tool for comprehensive statistical, visual and meta-analysis of microbiome data. *Nucleic acids research*. 3;45(W1):W180-8, 2017.
216. Nie NH, Bent DH, Hull CH. SPSS: Statistical package for the social sciences. New York: McGraw-Hill; 1975.
217. Rohart F, Gautier B, Singh A, Lê Cao KA. mixOmics: An R package for 'omics feature selection and multiple data integration. *PLoS computational biology*. 3;13(11):e1005752. 2017.
218. Kalbe E, Rehberg SP, Heber I, Kronenbueger M, Schulz JB, Storch A, et al. Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1;87(10):109, 2016.
219. Dimitrios Saredakis, et al. Parkinsonism and Related Disorders. *j.parkreldis*.04:020, 2019.
220. Bai X, Jiang L, Ruan G, Liu T, Yang H, Ji Y. Helicobacter pylori may participate in the development of inflammatory bowel disease by modulating the intestinal microbiota. *Chinese Medical Journal*, 135(6), 634-638, 2022.
221. Jang SE, Lim SM, Jeong JJ, Jang HM, Lee HJ, Han MJ, et al. Gastrointestinal inflammation by gut microbiota disturbance induces memory impairment in mice. *Mucosal immunology*. 11(2):369-79, 2018.
222. Zeng MY, Inohara N, Nuñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal immunology*. 10(1):18-26, 2017.
223. Shen T, Yue Y, He T, Huang C, Qu B, Lv W, et al. The association between the gut microbiota and Parkinson's disease, a meta-analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 40, 2021.
224. Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Mov Disord*. 32(5):739-749, 2017.
225. Pietrucci D, Cerroni R, Unida V, Farcomeni A, Pierantozzi M, Mercuri NB, et al. Dysbiosis of gut microbiota in a selected population of Parkinson's patients. *Parkinsonism & Related Disorders*, 65, 124-130, 2019.

226. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan T. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*, 170(4), 1179-1188, 2010.
227. Meyer KA. The gut microbiome and cognitive function in midlife: The CARDIA study. *Alzheimer's & Dementia*, 17, e050921, 2021.
228. Weis S, Schwiertz A, Unger MM, Becker A, Faßbender K, Ratering S, et al. Effect of Parkinson's disease and related medications on the composition of the fecal bacterial microbiota. *NPJ Parkinson's disease*, 5(1), 1-9, 2019.
229. Xie J, Li LF, Dai TY, Qi X, Wang Y, Zheng TZ, et al. Short-Chain Fatty Acids Produced by Ruminococcaceae Mediate α -Linolenic Acid Promote Intestinal Stem Cells Proliferation. *Molecular nutrition & food research*, 66(1), 2100408, 2022.
230. Gilbert K, Arseneault-Bréard J, Monaco FF, Beaudoin A, et al. Attenuation of post-myocardial infarction depression in rats by n-3 fatty acids or probiotics starting after the onset of reperfusion. *British journal of nutrition*. 109(1):50-6, 2013.
231. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108:16050–16055, 2011.
232. Davari S, Talaei SA, Alaei H. Probiotics treatment improves diabetes-induced impairment of synaptic activity and cognitive function: behavioral and electrophysiological proofs for microbiome–gut–brain axis. *Neuroscience*, 240, 287-296, 2013.
233. Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr*. 61(3): 355–361, 2007.
234. Vizcarra JA, Wilson-Perez HE, Espay AJ. The power in numbers: gut microbiota in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 30(3):296-298, 2015.
235. Białocka-Dębek A, Granda D, Szmidski MK, Zielińska D. Gut microbiota, probiotic interventions, and cognitive function in the elderly: a review of current knowledge. *Nutrients*. 13(8), 2514, 2021.
236. Schmidt TS, Raes J, Bork P. The human gut microbiome: from association to modulation. *Cell*, 172(6), 1198-1215, 2018.

237. Wang Z, Chen WH, Li SX, He ZM, Zhu WL, Ji YB, et al. Gut microbiota modulates the inflammatory response and cognitive impairment induced by sleep deprivation. *Molecular Psychiatry*, 26(11), 6277-6292, 2021.
238. Schapira AH, Chaudhuri K, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 18(7):435-50. 2017.
239. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, 79(4), 368-376, 2008.



9. EKLER

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (A LİSTESİ)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hindi	Renk	Ev	Nehir	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																
																TOPLAM
																HATIRLAMA
																YANLIŞ TANIMA

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Ad Soyad:
Eğitim (yıl):

Yaş:
Meslek:

Aktif El:

Tarih:/...../.....
T. Puan:

YÖNELİM (Toplam puan 10) ()

Hangi yıl içindeyiz
Hangi mevsimdeyiz
Hangi aydayız
Bu gün ayın kaçı
Hangi gündeyiz

Hangi ülkede yaşıyoruz
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız
Şu an bulunduğunuz semt neresidir
Şu an bulunduğunuz bina neresidir
Şu an bu binada kaçınca kattasınız

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

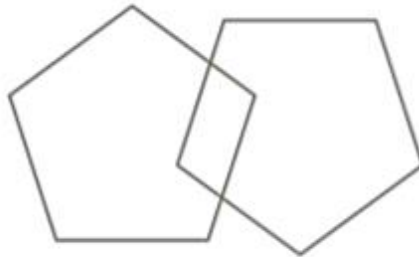
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut. ()
- Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan. ()
- Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan ()
- Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) ()

"GÖZLERİNİZİ KAPATIN"

- Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1puan). ()
- Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan). ()



**GERİATRİK DEPRESYON
ÖLÇEĞİ**

Adı Soyadı:
Hasta Yakını:

Tarih:/...../.....

Son bir hafta içinde kendinizi nasıl hissettiğiniz? Aşağıdaki soruları buna göre cevaplayın.

PUAN:

		EVET	HAYIR
1	Genel olarak hayatınızdan memnun musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Günlük uğraşı ve ilgilerinizin büyük bölümünü terk ettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Yaşantınızın boş olduğunu düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Sıkılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Gelecekte umutlu musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Kafanızdan uzaklaştıramadığınız düşünceler nedeniyle endişeli misiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Ruh haliniz genelde iyi mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Başınıza kötü bir şey geleceğinden endişe ediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Kendinizi genelde mutlu hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Kendinizi sık sık çaresiz hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Kendinizi sık sık yerinde duramaz ve huzursuz hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Dışarıya çıkıp yeni bir şey yapmak yerine, evde oturmayı mı tercih ediyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Sık sık gelecekte kaygı duyuyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Hafıza ile ilgili sorunlarınızın çoğu kişiden daha fazla olduğunu düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Şu anda hayatta olmanın harika bir şey olduğunu düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Kendinizi sık sık kederli ve hüzünlü hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Kendinizi değersiz hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Geçmiş üzerine çok mu kaygılanıyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Hayatı heyecan verici buluyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Yeni tasarımlara başlamak sizin için güç müdür?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Kendinizi enerji dolu hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Durumunuzu ümitsiz görüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda olduklarını düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Küçük şeyler sizi kolaylıkla küstürüyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Sık sık ağlama hissi duyuyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Konsantre olmakta güçlük çekiyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Sabahları uyanmaktan zevk alıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	İnsanlarla birlikte olmaktan kaçıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	Karar vermekte güçlük çekiyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	Zihniniz eski berraklığında mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hoehn Yahr Evrelemesi (HYE)

Evre I: Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik. Semptomlar hafiftir.

Evre 1,5: Tek taraflı ve aksiyel tutulum

Evre II: İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyal bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler. Minimal özürülük bulunabilir.

Evre 2,5: Çekme testinde düzelme ile ılımlı bilateral hastalık

Evre III: Evre II'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozuklukları vardır, ancak hastanın tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur.

Evre IV: Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar. Ciddi semptomlar ve belirgin özürülük.

Evre V: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.

SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (A LİSTESİ)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hindi	Renk	Ev	Nehir	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																

TOPLAM HATIRLAMA	
YANLIŞ TANIMA	

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Ad Soyad:
Eğitim (yıl):

Yaş:
Meslek:

Aktif El:

Tarih:/...../.....
T. Puan:

YÖNELİM (Toplam puan 10) ()

Hangi yıl içindeyiz
Hangi mevsimdeyiz
Hangi aydayız
Bu gün ayın kaçı
Hangi gündeyiz

Hangi ülkede yaşıyoruz
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız
Şu an bulunduğunuz semt neresidir
Şu an bulunduğunuz bina neresidir
Şu an bu binada kaçınca kattasınız

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

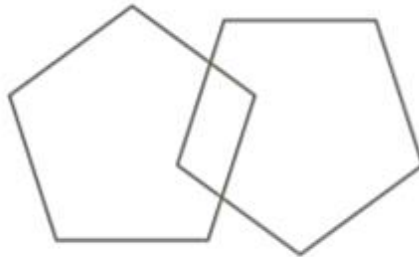
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut. ()
- Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan. ()
- Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan ()
- Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) ()

"GÖZLERİNİZİ KAPATIN"

- Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1puan). ()
- Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan). ()



**GERİATRİK DEPRESYON
ÖLÇEĞİ**

Adı Soyadı:
Hasta Yakını:

Tarih:/...../.....

Son bir hafta içinde kendinizi nasıl hissettiğiniz? Aşağıdaki soruları buna göre cevaplayın.

PUAN:

		EVET	HAYIR
1	Genel olarak hayatınızdan memnun musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Günlük uğraşı ve ilgilerinizin büyük bölümünü terk ettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Yaşantınızın boş olduğunu düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Sıkılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Gelecekte umutlu musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Kafanızdan uzaklaştıramadığınız düşünceler nedeniyle endişeli misiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Ruh haliniz genelde iyi mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Başınıza kötü bir şey geleceğinden endişe ediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Kendinizi genelde mutlu hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Kendinizi sık sık çaresiz hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Kendinizi sık sık yerinde duramaz ve huzursuz hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Dışarıya çıkıp yeni bir şey yapmak yerine, evde oturmayı mı tercih ediyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Sık sık gelecekte kaygı duyuyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Hafıza ile ilgili sorunlarınızın çoğu kişiden daha fazla olduğunu düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Şu anda hayatta olmanın harika bir şey olduğunu düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Kendinizi sık sık kederli ve hüzünlü hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Kendinizi değersiz hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Geçmiş üzerine çok mu kaygılanıyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Hayatı heyecan verici buluyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Yeni tasarımlara başlamak sizin için güç müdür?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Kendinizi enerji dolu hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Durumunuzu ümitsiz görüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda olduklarını düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Küçük şeyler sizi kolaylıkla küstürüyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Sık sık ağlama hissi duyuyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Konsantre olmakta güçlük çekiyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Sabahları uyanmaktan zevk alıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	İnsanlarla birlikte olmaktan kaçıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	Karar vermekte güçlük çekiyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	Zihniniz eski berraklığında mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hoehn Yahr Evrelemesi (HYE)

Evre I: Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik. Semptomlar hafiftir.

Evre 1,5: Tek taraflı ve aksiyel tutulum

Evre II: İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyal bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler. Minimal özürülük bulunabilir.

Evre 2,5: Çekme testinde düzelme ile ılımlı bilateral hastalık

Evre III: Evre II'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozuklukları vardır, ancak hastanın tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur.

Evre IV: Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar. Ciddi semptomlar ve belirgin özürülük.

Evre V: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.



Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ)

I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

(1 - 4. maddeler) Her madde hasta ile görüşme temelinde değerlendirilir.

1. Entelektüel Yıkım

0- Yoktur

1- Hafif derecededir. Olayları kısmen unutma dışında güçlük yok, sürekli unutkanlık hali.

2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.

3- Ağır bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden ağır bellek yitimi. Problemlerle baş etmede ağır bozukluk.

4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi oryantasyonun korunması ile giden ağır bellek yitimi. Muhakeme veya problem çözmeyi başaramaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılamaz.

2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

0- Yoktur

1- Canlı rüyalar vardır

2- İç görünün korunduğu "benign" halüsinasyonlar.

3- Ara sıra veya sık sık hallüsinasyon ya da hezeyanlar, içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.

4- Sürekli hallüsinasyon, veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz

3. Depresyon

0- Yoktur

1- Mutsuzluk veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu ya da haftalarca sürmez.

2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).

3- Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, anoreksi, kilo yitimi, ilgi yitimi).

4- Vejetatif semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

4. Motivasyon / İnisiyatif

0- Normal

1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.

2- Seçilmiş (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

4- İç kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

“On/off” dönemleri belirtilir. (5-17. maddeler) Her madde “on” ve “off” dönemleri için ayrı ayrı değerlendirilir. “on” ve “off” dönemlerinden neyin kastedildiğinin hasta tarafından anlaşılması sağlanmalıdır. Böylece On ve Off dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliliği hakkındaki sorularınızı yanıtlayabilir.

5. Konuşma

0- Normal

1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.

2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.

3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir.

4- Çoğu zaman anlaşamaz.

6. Salivasyon

0- Normal

1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.

2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.

3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.

4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.

7. Yutma

0- Normal.

1- Nadiren yutma problemi.

2- Ara sıra yutma problemi.

3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi

4- Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.

8. Yazı

0- Normal

1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.

2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.

3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.

4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.

9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma

0- Normal.

1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.

2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.

3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.

4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.

10. Giyinme

0- Normal.

1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.

- 2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.
- 3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir.
- 4- Tamamen yarım gerekir.

11. Kişisel Temizlik

- 0- Normal
- 1- Biraz yavaş, ancak yardım gereksinimi yoktur.
- 2- Duş ya da banyo yapmasında yardım gerekir, veya çok yavaş olarak yapabilir.
- 3- Yıkama, diş fırçalama, saç tarama, banyoya gitmede yardım gerekir.
- 4- Foley sonda veya diğer mekanik araçlara gereksinimi vardır.

12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme

- 0- Normal
- 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur
- 2- Yalnız başına dönebilir veya örtüler ile başedebilir/düzeltebilir, ancak büyük ölçüde güçlük vardır
- 3- Başlayabilir, fakat tek başına dönemez ya da örtüler ile başedemez/düzeltemez.
- 4- Yardımsız yapamaz.

13. Düşme (Donma ile İlişkisiz)

- 0- Yoktur
- 1- Nadiren düşme.
- 2- Ara sıra düşme, günde bir kereden az.
- 3- Günde ortalama bir kere düşme.
- 4- Günde bir kereden fazla düşme.

14. Yürürken Donma

- 0- Yoktur.
- 1- Yürürken nadiren donma; yürümeyi başlatmada tereddüt olabilir.
- 2- Zaman zaman yürürken donma.
- 3- Sık sık donma, ara sıra donmaya bağlı düşme.
- 4- Donmaya bağlı sık sık düşme.

15. Yürüme

- 0- Normal
- 1- Ilımlı güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüyebilir.
- 2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.
- 3- Yürümede ağır derecede bozukluk, destek gerekir.
- 4- Destekle dahi hiç yürüyemez.

16. Tremor

- 0- Yoktur
- 1- Hafif ve seyrek olarak vardır.
- 2- Orta derecededir; hastayı rahatsız eder.

- 3- İleri derecededir; birçok aktiviteyi engeller.
- 4- Çok ağır derecededir, aktivitelerin çoğunu etkiler.

17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar

- 0- Yoktur
- 1- Zaman zaman uyuşma, karıncalanma veya hafif ağrı.
- 2- Sık sık uyuşma, karıncalanma veya ağrı; ızdırap verici ölçüde değil.
- 3- Sık sık ağrılı duyular.
- 4- İzdirap verici ağrı.

III. MOTOR MUAYENE

(18-31.maddeler) Muayene sırasında hastanın içinde bulunduğu durum zemininde her madde değerlendirilir. İlerideki takiplerde hastanın muayenesi günün aynı saatinde ve hastanın ilaç alma aralıklarına uygun bir zamanda yapılır.

18. Konuşma

- 0- Normal
- 1- İlımlı ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı.
- 2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir.
- 3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür.
- 4- Anlaşılamaz.

19. Yüz İfadesi

- 0- Normal
- 1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerci Yüzü)
- 2- İlımlı, fakat yüz ifadesinde kesin olarak azalma vardır.
- 3- Orta derecede hipomimi; dudaklar zaman zaman hafif aralık kalır.
- 4- Yüz ifadesinin ağır derecede veya tam kaybı ile birlikte maske yüz; dudaklar 0.6 cm veya daha fazla aralık kalır.

20. İstirahat Tremoru

- 0- Yoktur
- 1- Hafif ve seyrek olarak saptanır.
- 2- Düşük amplitüdü ve sürekli ya da orta amplitüdü, ancak arasıra mevcuttur.
- 3- Orta.amplitüdü ve çoğu zaman vardır.
- 4- Yüksek amplitüdü ve çoğu zaman vardır.

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

- 0- Yoktur
- 1- Hafiftir, hareketle ortaya çıkar.
- 2- Orta amplitüdüdür, hareketle ortaya çıkar.
- 3- Orta amplitüdüdür, hareketle olduğu kadar postürün sürdürülmesiyle de ortaya çıkar
- 4- Yüksek amplitüdüdür, yemek yemesini engeller '

22. Rijidite (Hasta oturur durumda ve gevsek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketlerine göre değerlendirilir, dişli çark ihmal edilir)

0- Yoktur

1- Hafiftir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir.

2- Hafif - orta derecededir.

3- Belirgindir, hareketin tüm hareket açıklığı kolaylıkla gerçekleştirilir.

4- Ağırdır, hareketin tüm hareket açıklığı güçlkle gerçekleştirilir.

23. Parmak Vurma (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, başparmak ve işaret parmağını mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak birbirine vurur)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir

24. El Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, elini mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak açıp kapatır)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

25. Ellerin Hızlı Tekrarlayıcı Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak pronasyon ve supinasyon hareketlerini vertikal ya da horizontal planda yapar)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

26. Ayak Hareketleri (Hasta ayağının tümünü kaldırmak suretiyle topuğunu ardarda yere vurur. Hareketin amplitüdü yaklaşık 7.5 cm olmalıdır)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

27. Sandalyeden Doğrulma (Hasta arkası düz ahşap veya metal bir sandalyeden kollarını göğsünde çaprazlayarak kalkmaya çalışır.)

0- Normal

1- Yavaştır; birden fazla girişim gerekebilir.

2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapabilir.

3- Sandalyeye tekrar düşme eğilimi vardır ve birden fazla girişim gerekebilir, ancak yardımsız kalkabilir.

4- Yardımsız kalkamaz.

28. Postür

0- Normal erek postür.

1- Tam olarak erek postür yoktur, hafifçe öne eğik postürdedir, yaşlı kişiler için normal kabul edilebilir.

2- Orta derecede öne eğik postürdedir, kesinlikle anormaldir; bir tarafa doğru hafifçe eğilebilir.

3- Kifozla birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir; bir tarafa doğru orta derecede eğilebilir.

4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

29. Yürüme

0- Normal

1- Yavaş yürür, küçük adımlarla ayak sürüyebilir, ancak giderek hızlanma (festination) veya öne eğilme (propulsion) yoktur.

2- Güçlkle yürür ancak pek az yardım gerekir ya da gerekmez; giderek hızlanma, küçük adımlar veya öne eğilme biraz olabilir.

3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu.

4- Destekle bile hiç yürüyemez.

30. Postüral Denge (Hastanın ayakları birbirinden hafifçe uzak ve gözleri açık konumda ayakta duruyorken, omuzlarından ani olarak geriye doğru çekilmesine verdiği yanıt değerlendirilir. Pull Test. Hasta önceden uyarılır)

0- Normal.

1- Geriye doğru gider, ancak yardımsız toparlanır.

2- Postüral yanıt yoktur. Muayene eden tarafından tutulmazsa düşer.

3- Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybetme eğilimindedir.

4- Destek olmadan ayakta duramaz.

31. Beden Bradikinezi ve Hipokinezi (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma, amplitüd küçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonudur.)

0- Yoktur

1- Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık, bazı kişiler için normal sayılabilir.

Olasılıkla amplitüd azalması mevcut.

2- Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavaşlığı ve fakirliği ya da amplitüdünün kısmen düşüklüğü.

3- Orta derecede yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

4- Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

IV.TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

A. DİSKİNEZİLER

32. Süre: Diskineziler uyanırken günün ne kadarını kapsıyor? (anamnez bilgisi)

0- Yoktur

1- Günün %1-25'ini

2- Günün %26-50'sini

3- Günün %51-75'ini

4- Günün %76-100'ünü

33. Diskineziler ne kadar özürülük (disabilite) yaratmaktadır? (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğe uğrayabilir.)

0- Özürülük yaratmaz.

1- Hafif derecede özürülük

2- Orta derecede özürülük

3- Ağır derecede özürülük

4- Tamamen

34. Ağrılı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrılıdır?

0- Ağrılı diskenizi yoktur

1- Hafif derecededir

2- Orta derecededir

3- Şiddetlidir

4- Ağırdır

35. Erken Sabah Distonisi Varlığı: (Anamnez bilgisi)

0- Hayır

1- Evet

B- KLİNİK DALGALANMALAR

36. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenen "off" dönemi var mı ?

0- Hayır

1- Evet

37. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi var mı?

0- Hayır

1- Evet

38. Herhangi bir "off" dönemi aniden, örneğin birkaç saniye içinde ortaya çıkıyor mu?

0- Hayır

1- Evet

39. Gündüz uyanık olduğu zaman "off" döneminde geçen ortalama süresi ne kadardır?

- 0- Yoktur
- 1- Günün %1-25'i
- 2- Günün %26-50'si
- 3- Günün %51-75'i
- 4- Günün %76-100'ü

C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

41. Hastanın insonmi veya hipersomnolans gibi herhangi bir uyku bozukluğu var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

10.ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : E-10840098-604.01.01-41151
Konu : Etik Kurulu Kararı

19/08/2019

Sayın Tuğçe KAHRAMAN

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Parkinson demansında bellek ile mikrobiyota ilişkisi" isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evracınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 60902AD5XA kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinçiler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Parkinson demansında bellek ile mikrobiyota ilişkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Tuğçe Kahraman			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, Uzman Sinirbilimci			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>