



T.C.

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

**LPS İLE İNDÜKLENEN PARKİNSON HASTALIĞI MODELİNDE
ORİDONİNİN MOTOR VE MOTOR-OLMAYAN BULGULAR ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Aybüke BOYACI

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Dilara NEMUTLU SAMUR

ALANYA

2025

T.C.
ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

LPS İLE İNDÜKLENEN PARKİNSON HASTALIĞI MODELİNDE
ORİDONİNİN MOTOR VE MOTOR-OLMAYAN BULGULAR ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Yüksek Lisans Tezi

Aybüke BOYACI
Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Moleküler Tıp

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Dilara NEMUTLU SAMUR

Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 2024-04-02-MAP02 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

ALANYA
(2025)

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilemeyen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programıyla tarandığını ve “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

Aybüke BOYACI

TEŞEKKÜR

Bu yüksek lisans tez çalışmam boyunca her zaman yanımda olan, akademik gelişimime yön veren ve bana yalnızca bir danışman değil, aynı zamanda yol arkadaşı olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Dilara NEMUTLU SAMUR'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Bilimsel vizyonumun şekillenmesinde, eleştirel düşünme becerimin gelişmesinde ve akademik kimliğimin inşasında büyük katkıları olmuştur. Görüş ve fikirlerime duyduğu saygı ve verdiği destek, özgüvenimi artırarak beni her zaman daha iyiye yönlendirmiştir. Zorlu süreçlerde yalnızca bir akademisyen olarak değil, yakın bir dost gibi yanımda oluşu ve her an rehberlik etmeye gönüllü oluşu, bu süreci benim için değerli ve unutulmaz kılmıştır. Sosyal, ekonomik ve bilimsel anlamda sağladığı her türlü destek için kendisine sonsuz minnettarım.

Laboratuvar sürecinde yol gösterici ve destekleyici tutumlarıyla yanımda olan Farmakoloji ABD Başkanı Dr. Öğr. Üyesi Erkan MAYTALMAN'a, Moleküler Tıp ABD Başkanı Doç. Dr. Durkadın DEMİR EKŞİ'ye ve Tıp Fakültesi'ndeki tüm hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca deneysel çalışmalarında, özellikle hayvan deneyleri sırasında desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Gül ÖZBEY'e; davranış testleri ve immünofloresan analizlerinde katkılarıyla süreci daha öğretici ve keyifli kılan Doç. Dr. Osman SİNEN ve Araş. Gör. Ayşegül GEMİCİ SİNEN'e şükranlarımı sunarım.

Bu yolculuk boyunca sevinçlerimi ve zorluklarımı paylaşan sevgili arkadaşlarım Melis BULUT TUNCAY ve Ebru Büşra UĞUR'a da gönülden teşekkür ederim. Onların varlığı, süreci daha anlamlı ve katlanabilir kılmıştır.

En büyük teşekkürüm ise, her daim maddi ve manevi destekleriyle yanımda olan aileme; kemoterapi sürecinde bile sabrı ve sevgisiyle bana güç veren annem Hatice BOYACI'ya, desteğini her zaman hissettiren babam Levent BOYACI'ya ve hayatımın en kıymetlileri kardeşlerim Emrullah ile Aysima BOYACI'ya yöneliktir. Tez sürecinde bana huzur ve neşe katan canım kedilerim Behlül ve Bihter'e de “iyi ki varsınız” demek isterim.

ÖZET

LPS İLE İNDÜKLENEN PARKİNSON HASTALIĞI MODELİNDE ORİDONİNİN MOTOR VE MOTOR-OLMAYAN BULGULAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Aybüke BOYACI

Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü,

Temmuz 2025 (85 Sayfa)

Parkinson hastalığı (PH), motor sistemin yanında gastrointestinal disfonksiyon, depresyon ve anksiyete gibi motor-olmayan bulgularla da karakterize edilen progresif bir nörodejeneratif hastalıktır. Nöroinflamasyon, PH patogenezinde kritik bir rol oynamakta olup, bu süreçte Toll-benzeri reseptör 4 (TLR4) gibi immün yanıt reseptörlerinin aktivasyonu ön plandadır. Oridonin, antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkileriyle bilinen doğal bir diterpenoidtir. Bu çalışmada, sistemik LPS (Lipopolisakkarit) ile indüklenen PH fare modelinde oridoninin motor ve motor olmayan bulgular üzerindeki etkilerinin araştırılması ve bu etkilerde TLR4/ α -sinüklein ilişkili mekanizmaların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada 72 adet erkek C57BL/6 fare, kontrol, LPS, oridonin düşük doz (5 mg/kg), oridonin yüksek doz (10 mg/kg) ve kombinasyon gruplarına (LPS+O1, LPS+O2) ayrıldı. Sistemik LPS (0.3 mg/kg, i.p.) ile nöroinflamatuvar PH modeli oluşturuldu. Davranışsal analizlerde depresyon için zorunlu yüzme testi, anksiyete ve lokomotor aktivite için açık alan testi ve yükseltilmiş artı labirent, motor koordinasyon için pole testi ve gastrointestinal fonksiyonlar için kolon hareketliliği uygulandı. Beyin ve kolon dokularında α -sinüklein ve tirozin hidroksilaz (TH) düzeyleri immünohistokimyasal yöntemle değerlendirildi.

LPS uygulaması motor koordinasyonda bozulma, depresyon ve anksiyete benzeri davranışlar ile gastrointestinal motilitede azalma oluşturdu. Oridonin uygulaması ise bu parametrelerde doz bağımlı olarak iyileşmeler sağladı. TH immünoreaktivitesi LPS grubunda belirgin şekilde azalırken, oridonin gruplarında özellikle SNpc (substantia nigra pars kompakt), striatum ve DMV (dorsolateral motor vagus çekirdeği) bölgelerinde korunma sağlandı. Ayrıca, α -sinüklein birikimi oridonin uygulamasıyla baskılandı.

Bu çalışma, oridoninin LPS ile indüklenen PH modelinde motor ve motor-olmayan belirtileri azaltıcı etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu etkilerin altında yatan olası mekanizmalar arasında nöroinflamasyonun baskılanması, α -sinüklein birikiminin azaltılması ve dopaminerjik nöronların korunması yer almaktadır. Bu yönleriyle oridonin, PH için hastalığı modifiye edici potansiyeli ile daha ileri çalışmalarda değerlendirilmesi gereken bir molekül olabilir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, Oridonin, TLR4, Nöroinflamasyon, α -sinüklein, Motor-olmayan semptomlar



ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF ORIDONIN ON MOTOR AND NON-MOTOR SYMPTOMS IN THE LPS INDUCED PARKINSON'S DISEASE MODEL

Aybüke BOYACI

Department of Molecular Medicine

Alanya Alaaddin Keykubat University, Graduate School of Education

July 2025 (85 page)

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized not only by motor system dysfunction but also by non-motor symptoms such as gastrointestinal dysfunction, depression, and anxiety. Neuroinflammation plays a critical role in the pathogenesis of PD, with the activation of immune response receptors such as Toll-like receptor 4 (TLR4) being particularly important in this process. Oridonin, a natural diterpenoid, is known for its anti-inflammatory and neuroprotective effects. This study aimed to investigate the effects of oridonin on motor and non-motor symptoms in a systemic lipopolysaccharide (LPS)-induced mouse model of PD and to evaluate the involvement of TLR4/ α -synuclein-related mechanisms in these effects.

Seventy-two male C57BL/6 mice were divided into control, LPS, low-dose oridonin (5 mg/kg), high-dose oridonin (10 mg/kg), and combination groups (LPS+O1, LPS+O2). A systemic neuroinflammatory PD model was established by intraperitoneal administration of LPS (0.3 mg/kg). Behavioral analyses included the forced swim test for depression, open field and elevated plus maze for anxiety and locomotor activity, the pole test for motor coordination, and colon motility assessment for gastrointestinal function. Immunohistochemical methods were used to evaluate α -synuclein and tyrosine hydroxylase (TH) levels in brain and colon tissues.

LPS administration resulted in impaired motor coordination, depression- and anxiety-like behaviors, and decreased gastrointestinal motility. Oridonin treatment improved these parameters in a dose-dependent manner. While TH immunoreactivity was markedly reduced in the LPS group, preservation was observed in the oridonin groups, particularly in the substantia nigra pars compacta (SNpc), striatum, and dorsolateral

motor nucleus of the vagus (DMV). Moreover, α -synuclein accumulation was suppressed by oridonin treatment.

This study demonstrated that oridonin alleviated motor and non-motor symptoms in the LPS-induced PD model. The underlying mechanisms likely involve the suppression of neuroinflammation, reduction of α -synuclein accumulation, and preservation of dopaminergic neurons. These findings suggest that oridonin may represent a disease-modifying candidate for PD and warrants further investigation.

Keywords: Parkinson's disease, Oridonin, TLR4, Neuroinflammation, α -synuclein, Non-motor symptoms



İÇİNDEKİLER

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Parkinson Hastalığı: Tanım ve Klinik Özellikler	3
2.1.1. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi	4
2.1.2. Parkinson hastalığının patofizyolojisi.....	4
2.2. Parkinson Hastalığında Motor-Olmayan Bulgular	12
2.2.1. Gastrointestinal Sistem Bulguları	13
2.2.2. Depresyon	14
2.2.3. Anksiyete	14
2.3. Deneysel Parkinson Hastalığı Modelleri	14
2.3.1. Nörotoksin Tabanlı Modeller	14
2.3.2. Genetik Modeller	17
2.3.3. İnflamatuar Modeller	17
2.4. Parkinson Hastalığının Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları	19
2.5. Parkinson Hastalığında Hastalığı Modifiye Edici Tedavi Stratejileri.....	20
2.6. Oridonin	23
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	25
3.1. Çalışma Tasarımı ve Hayvan Grupları.....	25
3.2. Davranışsal Analizler	25
3.2.1. Zorunlu Yüzme Testi (Forced Swim Test).....	26
3.2.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (Elevated Plus Maze)	26
3.2.3. Açık Alan Testi (Open Field Test).....	27
3.2.4. Pole Testi.....	27

3.2.5. Kolon Hareketliliği Ölçümü	27
3.3. Histolojik Ölçümler	28
3.3.1.Substansiya nigra, striatum ve vagusun dorsolateral motor çekirdeğinde ve kolon dokularında tirozin hidroksilaz ve α -sinüklein ekspresyonlarının belirlendi: ..	28
3.3.1.1. Dokuların immunofloresan analizlerle değerlendirilmesi	28
3.4. İstatiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Zorunlu Yüzme Testi (FST).....	32
4.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (EPM).....	33
4.3. Açık Alan Testi (OFT)	35
4.4. Pole Testi.....	36
4.5. Gastrointestinal Motilitenin Değerlendirilmesi	37
4.6. SNpc ve DMV Bölgelerinde α -Sinüklein İmmünoaktivitesi.....	38
4.7. Kolon Dokusunda α -Sinüklein İmmünoaktivitesi	39
4.8. SNpc ve Striatum Bölgelerinde TH (Tirozin Hidroksilaz) İmmünoaktivitesi..	40
4.9. Kolon Dokusunda TH İmmünoaktivitesi.....	41
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	52
EK-1 Etik Kurul Onay Belgesi	84
ÖZGEÇMİŞ	85

TABLO DİZİNİ

Tablo 2. 1. Parkinson hastalığında motor-olmayan semptomlar ve ilişkili nörotransmitter sistemler	13
Tablo 2. 2. PH modellemesinde kullanılan nörotoksin modelleri	15
Tablo 2. 3. PH’de hastalığı modifiye edici tedavi seçenekleri.	23
Tablo 3. 1. Kullanılan primer antikorlar ve dilüsyon oranları.....	29
Tablo 3. 2. Kullanılan sekonder antikorlar.	29
Tablo 3. 3. İmmunofloresanda kullanılan kimyasallar	29
Tablo 3. 4. Yıkama ve inkübasyon aşamalarının zamanlaması.....	30



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Parkinson hastalığının gelişiminde rol oynadığı düşünülen başlıca mekanizmalar ve risk faktörleri.	4
Şekil 2. 2. Parkinson hastalığının patogeneğinde rol oynayan temel süreçler.	5
Şekil 2. 3. PH'deki nöroinflamatuvar mekanizmalar	8
Şekil 2. 4. Nöroinflamasyonun pozitif ve negatif yönleri	9
Şekil 2. 5. Nöroinflamasyon süreci.	11
Şekil 2. 6. LPS'nin genel yapısı.	18
Şekil 2. 7. Oridoninin kimyasal yapısı	24
Şekil 3. 1. Davranış deneyleri.	26
Şekil 3. 2. İmmunofloresan işlem basamakları.	31
Şekil 4. 1. Farklı tedavi gruplarına ait farelerin zorunlu yüzme testinde hareketsiz kalma süresine etkisi.	32
Şekil 4. 2. Farklı tedavi gruplarına ait farelerin EPM testinin davranış parametreleri... ..	33
Şekil 4. 3. Farklı tedavi gruplarına ait farelerin açık alan (Open Field) testinde değerlendirilen davranış parametreleri	35
Şekil 4. 4. Pole testinde farklı ilaç uygulamaların dönüş süresi üzerine etkisi.	36
Şekil 4. 5. Farklı deney gruplarına ait farelerin dışkı su içeriği (%) değerleri	37
Şekil 4. 6. SNpc ve DMV bölgelerinde α -sinüklein immünoreaktivitesi.	38
Şekil 4. 7. Kolon dokusunun, TM (Tunika Muskularis), SM (submukozal), M (mukozal) tabakalarındaki α -sinüklein immünoreaktivitesi.	39
Şekil 4. 8. SNpc ve striatum bölgelerinde TH (tirozin hidroksilaz) immünoreaktivitesi	40
Şekil 4. 9. Kolon dokusunun TM, SM, M tabakalarındaki TH immünoreaktivitesi	41

SİMGELER ve KISALTMALAR

ATP	Adenozin Trifosfat
DAMP	Hasarla İlişkili Moleküler Örüntüler
DMV	Dorsolateral motor vagus çekirdeği
EPM	Yükseltilmiş Artı Labirent Testi
FST	Zorunlu Yüzme Testi
GLE	Ganoderma lucidum özütünün
GİS	Gastrointestinal sistem
IL-1β	İnterlökin-1 beta
IL-6	İnterlökin-6
KBB	Kan beyin bariyeri
LBP	LPS bağlayıcı protein
LPS	Lipopolisakkarit
M	Mukozal
MAO-B	Monoamin oksidaz-B
MFB	Medial ön beyin demeti
MPP⁺	1-metil-4-fenilpiridinyum
MPTP	1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
NF-κB	Nükleer faktör kappa B
NSAID	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç
OCT	Optimal Kesme Sıcaklığı Medyumu
OFT	Açık Alan Testi
ORI	Oridonin
PAMP	Patojen ilişkili moleküler örüntüler
PBS	Fosfat tamponlu salin
PFA	Paraformaldehit
PH	Parkinson Hastalığı
ROS	Reaktif oksijen türleri
SERT	Serotonin taşıyıcı protein

SM	Submukozal
SNCA	Alfa-sinüklein kodlayan gen
SNpc	Substantia nigra pars kompakt
TFEB	Transkripsiyon faktörü EB
TH	Tirozin hidroksilaz
TLR	Toll-like reseptör
TLR2	Toll-benzeri reseptör 2
TLR4	Toll-benzeri reseptör 4
TM	Tunika muskularis
TNF-�	Tümör nekroz faktörü-�
ULK1	Unk-51 benzeri kinaz 1
�-syn	Alfa-sinüklein

1. GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalık olup, özellikle ileri yaştaki bireylerde yaşam kalitesini önemli ölçüde düşüren, ilerleyici ve çok yönlü bir nörodejeneratif bozukluktur (W. Poewe et al., 2017). PH, esas olarak substantia nigra pars compacta (SNpc) bölgesindeki dopaminerjik nöronların kaybı ile karakterize edilmekte, ancak son yıllarda yapılan araştırmalar, hastalığın sadece dopaminerjik sistemle sınırlı kalmadığını (Dauer & Przedborski, 2003), diğer nörotransmitter sistemler, inflamatuvar yanıtlar, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve protein agregasyonu gibi çok sayıda moleküler ve hücresel mekanizmanın da hastalık patogenezinde etkili olduğunu ortaya koymuştur (Bose & Beal, 2016; Hirsch & Standaert, 2021).

PH, motor belirtilerin yanı sıra motor-olmayan belirtilerle de seyreden kompleks bir klinik tabloya sahiptir. Motor semptomlar arasında bradikinezi (hareket yavaşlığı), istirahat tremoru, rijidite ve postüral instabilite öne çıkarken; depresyon, anksiyete, konstipasyon, uyku bozuklukları ve kognitif gerileme gibi motor-olmayan belirtiler hastaların yaşam kalitesini daha da olumsuz etkileyebilmektedir (K. R. Chaudhuri et al., 2006). Özellikle motor-olmayan semptomların bazıları hastalıktan yıllar önce ortaya çıkabilmekte ve bu durum, hastalığın erken dönem tanısı açısından önemli ipuçları sunmaktadır (Postuma et al., 2015).

PH'nin etiopatogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik yatkınlık, pestisit maruziyeti, ağır metaller, bağırsak mikrobiyotası değişiklikleri, kafa travması ve yaşlanma gibi birçok faktör hastalık riskini artırabilmektedir (Kalia & Lang, 2015). Hastalıkta α -sinüklein isimli proteinin yanlış katlanarak birikmesi sonucu Lewy cisimciklerinin oluşması, dopaminerjik nöronlarda mitokondriyal hasar ve protein yıkım mekanizmalarında bozulma gibi olaylar dopaminerjik sistemin dejenerasyonuna yol açmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalar, nöroinflamasyonun bu süreçlerde tetikleyici ve ilerletici bir rol oynadığını vurgulamaktadır (Wong & Krainc, 2017).

Nöroinflamasyon, beyin dokusunda mikroglia ve astrositlerin aktivasyonu ile karakterize edilen immünolojik bir süreçtir. LPS gibi inflamatuvar ajanlar, TLR4 aracılığıyla mikroglial aktivasyonu indükleyerek proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur (Qin et al., 2007). Bu inflamatuvar yanıt, dopaminerjik nöronların fonksiyon kaybına ve sonuç olarak PH patogenezinin ilerlemesine katkıda bulunur. TLR4 aracılı

sinyal yollarının, α -sinüklein birikimi ve mitokondriyal disfonksiyon ile sinerjistik etkileşimde bulunduğu ve bu etkileşimin hücresel stresi artırarak nörodejenerasyonu hızlandırdığı gösterilmiştir (Fellner et al., 2013; Martinez & Greenamyre, 2012).

Günümüzde PH tedavisinde başlıca hedef, dopamin eksikliğinin farmakolojik ajanlarla yerine konulmasıdır. Bu doğrultuda levodopa, dopamin agonistleri, MAO-B inhibitörleri gibi ilaçlar kullanılmaktadır (Group, 2014; Werner Poewe et al., 2017). Ancak bu ajanlar yalnızca semptomatik tedavi sağlamakta, hastalığın progresyonunu durduramamaktadır. Bu nedenle son yıllarda, hastalığın temel patolojik mekanizmalarını hedef alan “hastalığı modifiye edici” ajanlar geliştirme çabaları artmıştır. Nöroinflamasyon, oksidatif stres ve otofaji bozuklukları gibi süreçleri hedef alan moleküller, bu alanda umut verici tedavi stratejileri arasında yer almaktadır (Olanow & Stocchi, 2018).

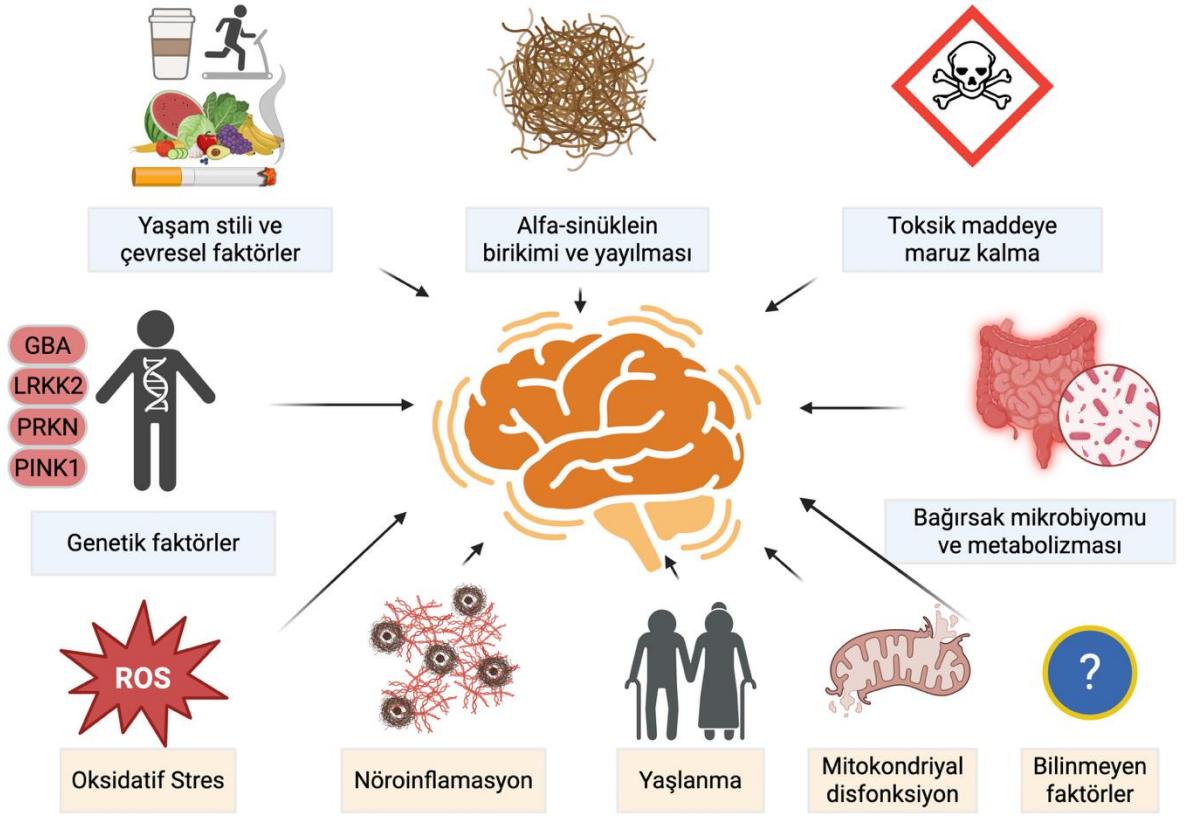
Bu çalışmada, gram-negatif bakterilerin hücre duvarından elde edilen LPS ile sistemik olarak oluşturulan nöroinflamatuvar PH modelinde (Qian et al., 2010), doğal kökenli bir diterpenoid bileşik olan oridoninin potansiyel nöroprotektif etkileri araştırılmıştır. Oridonin, antiinflamatuvar, antioksidan ve anti-apoptotik özellikleri ile dikkat çeken bir molekül olup, diğer nörodejeneratif hastalık modellerinde olumlu etkiler göstermiştir (S. Wang et al., 2014). Ancak, oridoninin PH modeli üzerinde özellikle motor ve motor olmayan belirtiler üzerindeki etkileri henüz aydınlatılamamıştır.

Bu tez çalışmasında, sistemik LPS uygulamasıyla oluşturulan nöroinflamatuvar PH modelinde, oridoninin motor ve motor-olmayan bulgular üzerindeki terapötik etkileri değerlendirilmiştir. Bu kapsamda; (1) davranış testleri aracılığıyla depresyon, anksiyete, lokomotor aktivite, motor koordinasyon ve gastrointestinal fonksiyonlar analiz edilmiş, (2) SNpc, striatum, DMV ve kolon dokularında α -sinüklein ve tirozin hidroksilaz (TH) düzeyleri immünofloresan yöntemlerle incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığı: Tanım ve Klinik Özellikler

Parkinson hastalığı (PH), dünya genelinde Alzheimer hastalığı (AH)'ndan sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır ve görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır (Kalia & Lang, 2015). PH, başlıca santral sinir sistemi (SSS)'ni etkileyen, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalıkta hem motor hem de motor-olmayan sistemler etkilenir. Semptomlar genellikle yavaş yavaş ortaya çıkar ve hastalık ilerledikçe motor-olmayan semptomlar daha belirgin hale gelir (Kalia & Lang, 2015). Başlıca motor semptomlar arasında tremor, bradikinezi, rijidite ve denge bozukluğu yer alır (Kouli et al., 2018). Bu semptomlar, esas olarak SNpc bölgesindeki dopamin içeren nöronların kaybıyla ilişkilidir (Kim & Joh, 2006). Uyku bozuklukları, psikoz, duygudurum dalgalanmaları ve davranış değişiklikleri gibi bulgular, dopaminerjik sistem dışındaki nörotransmitter sistemlerinde meydana gelen hasarla ilişkili olarak ortaya çıkan motor-olmayan semptomlar arasında yer alır (Han et al., 2018; Khoo et al., 2013; Sveinbjornsdottir, 2016). Hastalığın ileri evrelerinde ise PH demansı ve nöropsikiyatrik bozukluklar gelişebilir (Aarsland et al., 2009; Aarsland et al., 2007; Stella et al., 2009). PH multifaktöriyel bir nörodejeneratif bozukluk olup, genetik yatkınlık, çevresel maruziyetler (Reich & Savitt, 2019), yaşlanma, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, nöroinflamasyon ve α -sinüklein birikimi gibi çok sayıda etiyolojik faktörün etkileşimiyle şekillenmektedir (**Şekil 2.1**) (Chahine et al., 2023; De Miranda et al., 2022; Jankovic & Tan, 2020).



Şekil 2.1. Parkinson hastalığının gelişiminde rol oynadığı düşünülen başlıca mekanizmalar ve risk faktörleri.

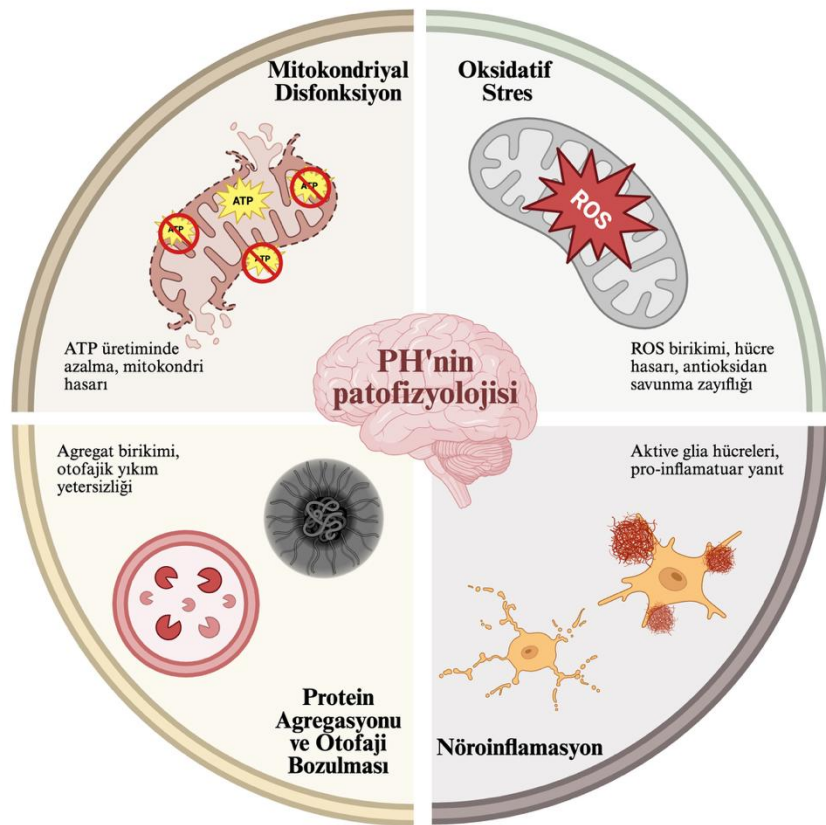
2.1.1. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi

PH, dünya genelinde 7 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir ("Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016," 2018). PH, genel popülasyonda her 1000 kişiden 1-2'sini etkilerken, 60 yaş üstü bireylerde bu oran %1'e kadar yükselmektedir (Zafar & Yaddanapudi, 2025). 80 yaş ve üzerindeki kişilerde ise PH'nin görülme oranı %4'e kadar ulaşabilmektedir. Hastalık erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülmekte olup, cinsiyet farklılıklarının nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte hormonal ve genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (Tysnes & Storstein, 2017).

2.1.2. Parkinson hastalığının patofizyolojisi

Hastalığın kesin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı öngörülmektedir. Pestisit maruziyeti, ağır metal temasları, kırsal bölgelerde yaşamak, kafa travmaları ve belirli toksinlere uzun süre maruz kalmak hastalık için risk faktörleri olarak ele alınmaktadır. Buna karşılık, sigara kullanımı, düzenli kafein tüketimi, yüksek serum ürik asit seviyeleri ve fiziksel aktivitenin hastalık riskini azaltabileceği saptanmıştır (Ascherio & Schwarzschild, 2016).

Patofizyolojik olarak PH, dopaminerjik nöronların kaybı ve α -sinüklein içeren Lewy cisimciklerinin birikimi ile karakterizedir. Dopaminerjik nöron dejenerasyonunda birden fazla etkileşimli patolojik sürecin rol oynadığı düşünülmektedir (Block et al., 2007). Bu süreçte, nöroinflamasyonun hastalığın hem başlangıcında hem de ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Gao & Hong, 2008). Bununla birlikte, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, protein agregasyonu ve otofajinin bozulması da hastalığın patogenezinde öne çıkan mekanizmalardır (Şekil 2.2) (Tysnes & Storstein, 2017).



Şekil 2. 2. Parkinson hastalığının patogenezinde rol oynayan temel süreçler. Mitokondriyal disfonksiyon, ATP üretiminde azalma ve mitokondri hasarı ile karakterizedir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimiyle hücre hasara yol açar. Protein agregasyonu ve otofajinin bozulması, hücre içinde anormal protein birikimi ve yetersiz otofajik yıkım ile ilişkilidir. Nöroinflamasyon, aktive glia hücrelerinin pro-inflamatuvar yanıtı sonucu ortaya çıkar ve hastalığın ilerleyişine katkı sağlar.

2.1.2.1. Mitokondriyal disfonksiyon

Mitokondriler, çift zarla çevrili ökaryotik hücre organelleri olup, mtDNA olarak adlandırılan kendi genomik DNA'larını içerirler. Enerji metabolizmasında kritik bir rol oynayan bu organeller, elektron taşıma zinciri ile bağlantılı oksidatif fosforilasyon süreci aracılığıyla adenosin trifosfat (ATP) üretimini gerçekleştirirler (Rodríguez-Varela & Labarta, 2020). Mitokondriler, hücresel enerji üretimindeki temel görevlerinin yanı sıra,

amino asit ve lipid sentezi, ikinci habercilerin üretimi, hücre içi kalsiyum dengesinin düzenlenmesi, otofaji ve diğer birçok metabolik süreçte görevlidir (Inoue et al., 2019). Mitokondriyal disfonksiyon, enerji metabolizmasının bozulması, oksidatif stresin artışı, apoptotik süreçlerin tetiklenmesi ve hücrel homeostazın bozulması gibi mekanizmalar yoluyla dopaminerjik nöron dejenerasyonuna katkıda bulunarak hastalığın patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır (Moon & Paek, 2015; Moradi Vastegani et al., 2023; Park et al., 2021).

2.1.2.2. Oksidatif Stres

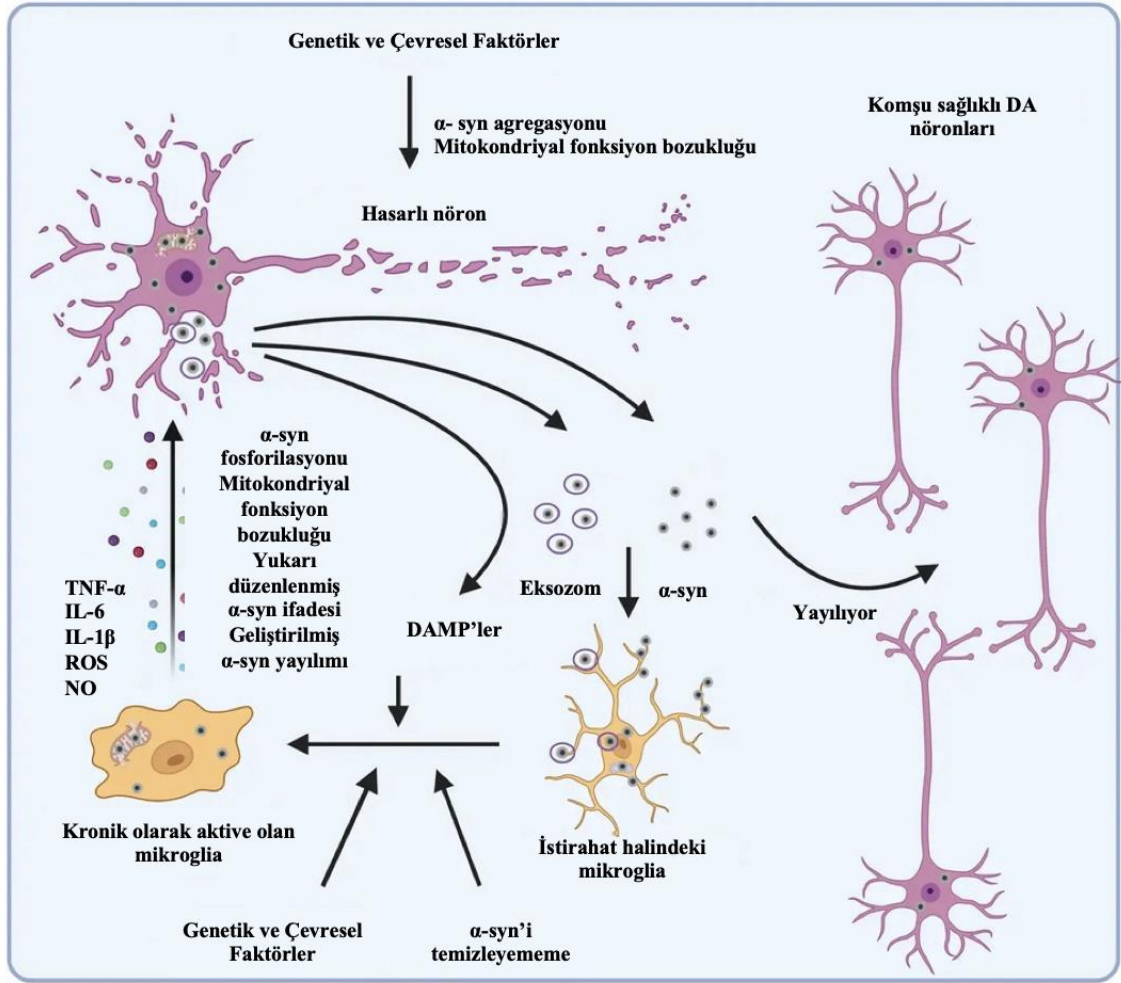
Oksidatif stres, vücut için gerekli olan birçok metabolik sürecin doğal bir sonucudur. Ancak, kontrolsüz bir şekilde arttığında toksik etkilere yol açarak hücrel hasara neden olabilir. Bu durum, hücrelerin normal işleyişini bozarak çeşitli hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir (Jones, 2008; Pisoschi & Pop, 2015). Oksidatif stresin, PH'nin gelişiminde önemli bir rol oynadığı vurgulanmaktadır. Bu süreçte, glial hücrelerin aktivasyonu, oksidatif stresin başlıca kaynaklarından biri olarak öne çıkmaktadır. Glial hücreler tarafından üretilen reaktif oksijen türleri (ROS) ve proinflamatuvar mediyatörler, dopaminerjik nöronların hasar görmesine katkıda bulunarak hastalığın ilerlemesini tetikleyebilir (Hirsch & Hunot, 2009). Çalışmalar, PH hastalarında (Isobe et al., 2010; Miletić et al., 2018; Vida et al., 2019) ve hastalığın hayvan modellerinde (Dal Ben et al., 2019) oksidatif stres belirteçlerinin yükseldiğini göstermektedir (Varçin et al., 2012). Artan oksidatif stres seviyeleri, dopaminerjik nöron dejenerasyonunu hızlandırarak hücrel hasarı tetikleyebilir ve nöroinflamatuvar süreçleri şiddetlendirebilir (Percário et al., 2020).

2.1.2.3. Protein Agregasyonu ve Otofaji Bozukluğu

PH, AH ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar hücre içindeki protein agregatlarının nörotoksik birikimiyle doğrudan ilişkilidir. Bu agregatların uygun şekilde proteolizinin gerçekleştirilememesi hücre içi stres mekanizmalarını tetikler ve hücre ölümüne yol açabilir (Ross & Poirier, 2004). α -sinüklein, beyinde yaygın olarak bulunan, 140 amino asitlik diziden oluşan ve yapısal olarak düzensiz bir proteindir (Lavedan, 1998; Stefanis, 2012). α -sinüklein, başta monomerik formda bulunan ve neokorteks, hipokampus, SNpc, talamus ile serebellumda yoğun şekilde ekspresse edilir (Del Tredici & Braak, 2016). İlk olarak, *Torpedo* balığının elektrik organından saflaştırılan kolinergik veziküllere karşı geliştirilen bir antikor yardımıyla tanımlanmıştır (Maroteaux & Scheller, 1991). Bu çalışmalar, α -sinükleinin presinaptik bölgede işlev

gördüğüne dair ilk kanıtları sunmuştur. Sinaptik lokalizasyonunun yanı sıra, kullanılan antikorlar protein ifadesini nükleer zar üzerinde de ortaya koymuş ve bu durum, protein için “sinüklein” adının seçilmesine neden olmuştur (Maroteaux et al., 1988). İzleyen araştırmalar, α -sinükleinin çekirdek içerisinde de bulunduğunu doğrulayarak, önceki bulguları desteklemiştir (Gonçalves & Outeiro, 2013; McLean et al., 2000; Mori et al., 2002).

α -sinükleinin tam olarak hangi fizyolojik işlevleri üstlendiği net olmamakla birlikte, sinaptik aktivitelerde görev aldığı, özellikle presinaptik bölgenin bütünlüğünün korunmasına katkı sağladığı ve dopamin içeren veziküllerin salınımını düzenlediği bilinmektedir (W. Wang et al., 2011). Katlanmış ve kararlı globüler proteinlerden farklı olarak α -sinükleinin agregasyonu genellikle yapısal çözülme veya denatürasyon sonucu oluşmaz; çünkü bu protein normal koşullar altında zaten çözünebilir yapıdadır. Hastalık süreçlerinde, α -sinüklein molekülleri kendi kendine bir araya gelerek nörotoksik oligomerler ve düşük moleküler ağırlıklı protofibriller oluşturabilir (Del Tredici & Braak, 2016). Bu yapılar zamanla amiloid fibrillere dönüşerek hücreden hücreye yayılabilir ve bu da beyinde yaygın hücre hasarı ve nörotoksositeye neden olabilir (Nielsen et al., 2024). Güncel araştırmalar, patojenik α -sinüklein türlerinin nöronlar arası taşınmasında ekzosomlar ve mikrogliaların tamamlayıcı rol oynadığını ortaya koymuştur. Patojenik α -sinüklein içeren ekzosomlar, mikroglia ile Toll-benzeri reseptör 2 (TLR2) aracılığıyla etkileşime girerek mikroglial hücrelerin aktivasyonunu indüklemekte ve böylece α -sinüklein agregatlarının mikroglialardan nöronlara aktarımını kolaylaştırmaktadır (Xia et al., 2021). Bazı *in vitro* çalışmalarda da yanlış katlanmış α -sinüklein agregatlarının, mikroglialar bulunmadığında nöronlara karşı belirgin bir toksisite göstermediğini ortaya koyulmuştur. Bu bulgu, mikroglial aktivasyonun, α -sinüklein aracılı nöronal toksisitenin ortaya çıkmasında kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Acuña et al., 2019; Zhang et al., 2005). Öte yandan bazı *in vitro* çalışmalar, oligomerik α -sinükleinin mitokondriyal disfonksiyon ve nöronal ölüme çoklu mekanizmalar aracılığıyla neden olabildiğini ortaya koymuştur (Di Maio et al., 2016; Ludtmann et al., 2018). Bu bulgularla uyumlu olarak, PH’ye yönelik hayvan modellerinde gerçekleştirilen çok sayıda çalışma, dopaminerjik nöron kaybından önce mikroglial aktivasyonun başladığını göstermiştir (Cardinale & Calabrese, 2023; Duffy et al., 2018; Krashia et al., 2019). Bu sürecin temel adımları **Şekil 2.3**’te özetlenmiştir.



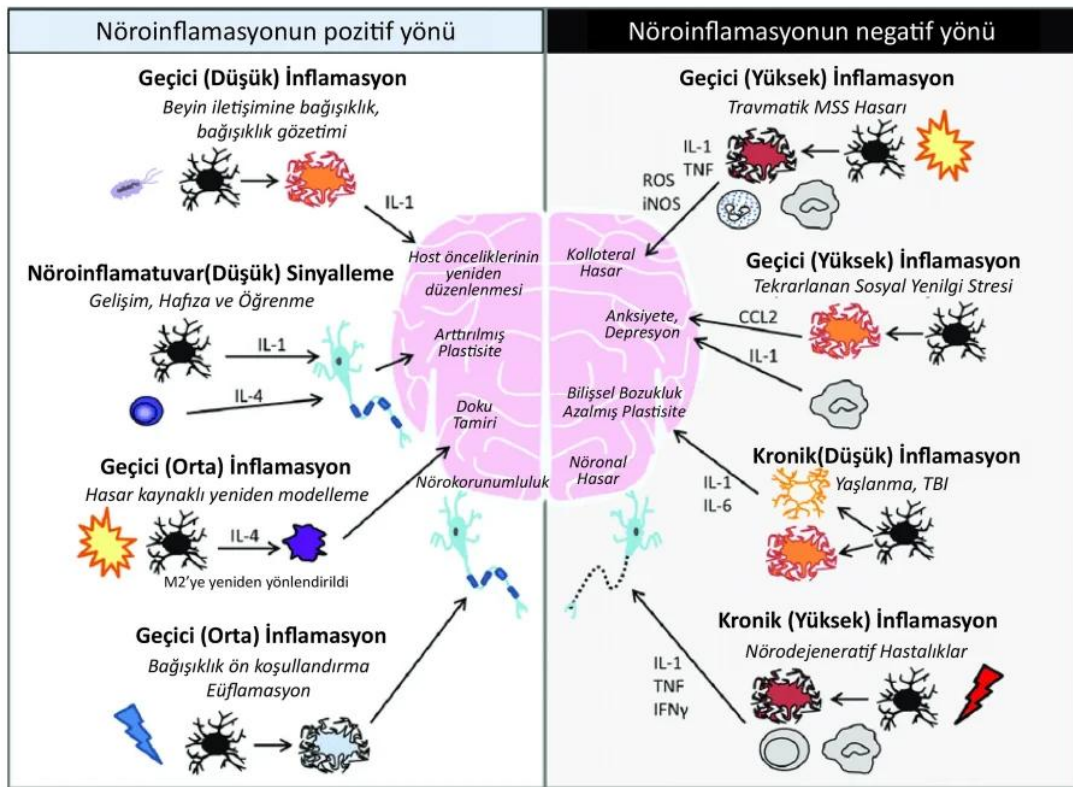
Şekil 2. 3. PH'deki nöroinflamatuvar mekanizmalar (Zhang et al., 2023).

Protein agregatlarının birikimi, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerin tetiklenmesine neden olarak nöronal dejenerasyonu hızlandırır (Aman et al., 2021; Klionsky, Petroni, et al., 2021; Rubinsztein et al., 2012). Otofaji, yanlış katlanmış proteinlerin ve hasar görmüş organellerin ortadan kaldırılmasını sağlayarak hücre sağlığını korur (Sarkar, 2013). Ökaryotik hücrelerde, toksik protein agregatlarını lizozomal bozunmaya yönlendiren üç ana otofaji türü bulunmaktadır: makrotofaji, mikrootofaji ve şaperon aracılı otofaji. Bu süreçlerden makrotofaji, otofaji olarak adlandırılmaktadır. Otofaji sırasında, sitoplazmik kargo çift zarlı bir vezikül olan otofagosom içinde tutulur ve ardından lizozom ile kaynaşarak bozunmaya uğrar. Seçici olmayan otofaji, çeşitli uyaranlar tarafından tetiklenerek sitozolik bileşenlerin toplu olarak parçalanmasına yol açabilir. Otofaji, aynı zamanda mitokondrilerin yıkımı (mitofaji) veya spesifik protein agregatlarının temizlenmesi gibi daha seçici mekanizmalar aracılığıyla da işleyebilir. Bu süreçler, hücresel homeostazın korunması ve

nörodegeneratif hastalıklara karşı savunma açısından kritik bir rol oynar (Klionsky Abdel-Aziz, et al., 2021; Ravikumar et al., 2010).

2.1.2.4. Nöroinflamasyon

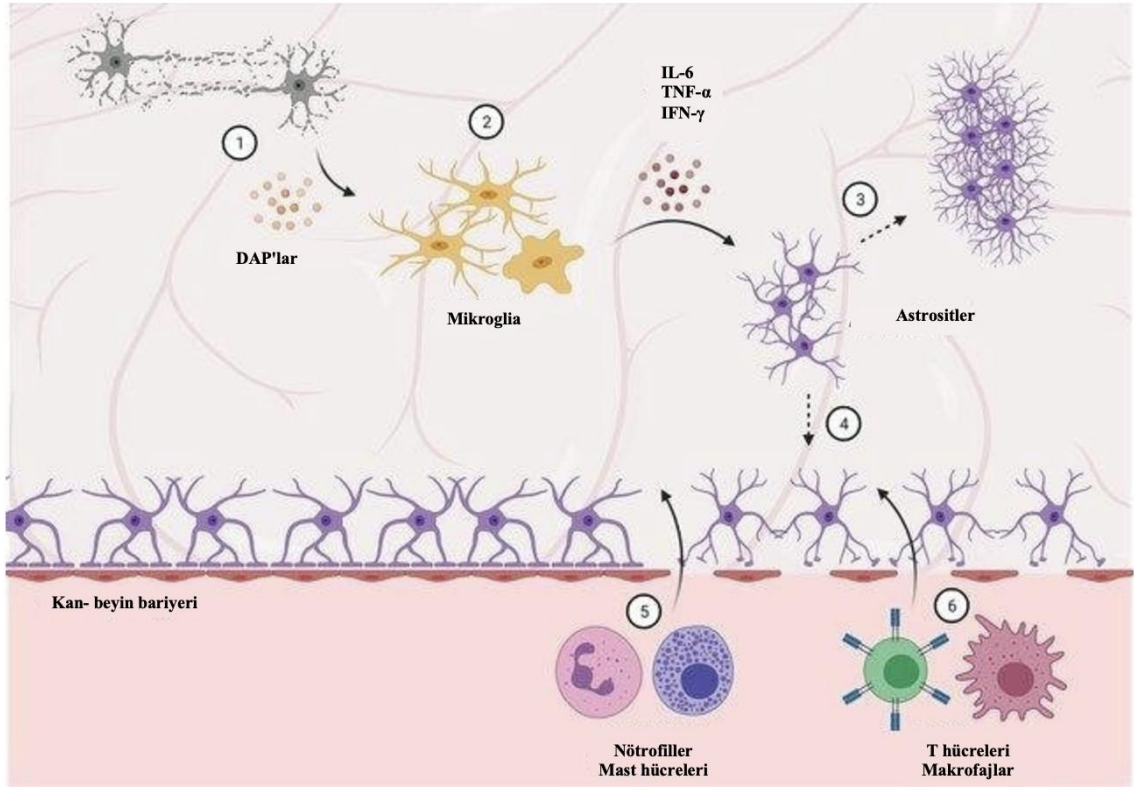
Nöroinflamasyon, beyin ya da omurilikte meydana gelen inflamatuvar bir yanıt olarak tanımlanır. Bu yanıt; sitokinler, kemokinler, ROS ve çeşitli ikincil haberci moleküllerin üretimiyle şekillenir. Söz konusu inflamatuvar mediatörler, SSS’de yerleşik olan glial hücreler (mikroglia ve astrositler), endotel hücreleri ile periferik kaynaklı immün hücreler tarafından üretilmektedir. Nöroinflamatuvar süreçler; immün sistem fonksiyonlarını, fizyolojik dengenin korunmasını, biyokimyasal süreçleri ve hatta psikolojik durumu etkileyebilecek sonuçlar doğurabilir. Ayrıca, bu yanıtın şiddeti ve süresi; maruz kalınan primer uyarıcının tipi, süresi ve patofizyolojik bağlamına göre değişkenlik gösterebilir (Şekil 2.4) (DiSabato et al., 2016).



Şekil 2. 4. Nöroinflamasyonun pozitif ve negatif yönleri (DiSabato et al., 2016).

Akut inflamasyon, enfeksiyon, toksinler veya travmatik yaralanma gibi çevresel faktörlere karşı bir savunma mekanizması olarak gelişir ve doku onarımını hızlandırır. Kronik nöroinflamasyon ise genellikle nörodegeneratif hastalıklarla ilişkilidir ve sürekli inflamatuvar yanıt, nöronal hasarı artırarak hastalık progresyonuna katkıda bulunabilir

(Couch et al., 2011). PH’de özellikle SNpc’deki dopaminerjik nöronlarda meydana gelen α -sinüklein birikimi, protein degradasyon mekanizmalarındaki bozukluklar, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres artışı gibi çeşitli patolojik değişiklikler, mikroçevrenin inflamatuvar bir yanıtı maruz kalmasına neden olarak mikroglia ve astrositler başta olmak üzere immün hücrelerin bölgeye göç etmesini tetikler. Böylece kronik nöroinflamasyon şiddetlenerek dopaminerjik nöron dejenerasyonunu hızlandırır ve hastalığın ilerleyişine katkıda bulunur (Harms et al., 2021). Mikroglia, nöronlar, astrositler ve periferik immün hücreler, sitokinler, kemokinler ve düzenleyici sistem aracılığıyla inflamasyon yanıtını düzenler (Isik et al., 2023). Beynin yerleşik immün hücreleri olan mikroglia ve astrositler, nöroinflamasyon sürecinde önemli roller üstlenir. Mikroglia, “reaktif durum” olarak bilinen aktif hale geçiş sürecinde fizyolojik değişikliklere uğrayarak inflamatuvar moleküller salgılayabilir (Couch et al., 2011). Bu inflamatuvar ortam, dopaminerjik nöronların zarar görmesini kolaylaştırarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur (Zhang et al., 2012). Ayrıca, α -sinüklein birikiminin mikroglia ve astrositlerin aktivasyonunu tetiklediği, bunun da nöroinflamasyonu daha da şiddetlendirerek nöronal dejenerasyonu hızlandığı bilinmektedir (Subramaniam & Federoff, 2017). Yapılan hayvan çalışmalarında, mikrogliyal aktivasyonun sadece erken evrelerde değil, hastalığın ilerleyen dönemlerinde de devam ettiği ve bunun hastalığın kronik doğasına katkıda bulunan bir faktör olduğu belirtilmiştir (Gao et al., 2002). **Şekil 2.5** nöroinflamasyonun mikroglia, astrositler ve periferik immün hücrelerinin etkileşimiyle nasıl geliştiğini özetlemektedir. Bu hücrelerin inflamatuvar sinyaller yoluyla nöronal sağlığı nasıl etkilediği ve hastalık progresyonuna nasıl katkı sağladığı görselleştirilmiştir. Süreçteki hücresel mekanizmalar, terapötik hedefler açısından da önemli ipuçları sunmaktadır (Paul et al., 2021).



Şekil 2. 5. Nöroinflamasyon süreci. Mikroglia, astrosit ve periferik immün hücrelerin karşılıklı etkileşimiyle nöroinflamasyonun gelişimi şematize edilmiştir (Passaro et al., 2021).

Alfa sinükleinin fizyolojik koşullar altında monomerik formda bulunduğu genel olarak kabul edilmektedir. Ancak, belirli stres koşulları altında ya da diğer proteinlerle etkileşime girdiğinde, konformasyonel değişikliklere uğrayarak agregasyon eğilimi gösterebilir (Eliezer et al., 2001; Luk et al., 2009). Lewy cisimcikleri, esas olarak α -sinüklein kümelerinden oluşan ve PH'nin karakteristik patolojik özelliklerinden biri olarak kabul edilen yapılardır. Yapılan çeşitli çalışmalar, α -sinüklein (SNCA) genindeki nokta mutasyonların (Appel-Cresswell et al., 2013; Krüger et al., 1998; Lesage et al., 2013; Pasanen et al., 2014; M. H. Polymeropoulos et al., 1997; Proukakis et al., 2013; Zarranz et al., 2004) yanı sıra α -sinüklein lokusunu içeren genomik duplikasyonların veya triplikasyonların, patojenik α -sinüklein ekspresyonunu artırarak agregasyon ve birikime katkıda bulunabileceğini ortaya koymuştur (Chartier-Harlin et al., 2004; Singleton et al., 2003). Bununla birlikte, α -sinüklein sentezi ile eliminasyonu arasındaki dengenin bozulması, α -sinükleinin aşırı agregasyonundan sorumlu tutulmaktadır (Lashuel et al., 2013). α -sinükleinin yıkımı ubiquitin-proteazom sistemi ve otofaji-lizozom yolağı olmak üzere başlıca iki temel mekanizma aracılığıyla gerçekleşmektedir. Söz konusu parçalanma yollarındaki işlev bozuklukları, α -sinüklein agregasyonunu teşvik ederek PH'nin patogeneze katkıda bulunabilir (Y. Li et al., 2021; Xilouri et al., 2016).

2.2. Parkinson Hastalığında Motor-Olmayan Bulgular

PH, esas olarak motor bulgularla karakterize edilen nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlansa da motor-olmayan semptomlar da hastalığın seyri ve yaşam kalitesi üzerinde büyük etkiye sahiptir. Depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları (özellikle REM uyku davranış bozukluğu), bilişsel gerileme, otonom disfonksiyon, yorgunluk, apati, ağrı, koku alma bozuklukları ve konstipasyon gibi semptomlar, hastalığın erken dönemlerinden itibaren görülebilir ve zamanla daha belirgin hale gelebilir (Poewe, 2008). Bu semptomlar, yalnızca dopaminerjik sistemin değil; serotonerjik, noradrenerjik ve kolinerjik nörotransmitter sistemlerinin ve hatta enterik sinir sisteminin de hastalık sürecinde etkilenmesinden kaynaklanmaktadır (Chaudhuri & Schapira, 2009; Goldstein et al., 2008; Postuma et al., 2012). Özellikle serotonin ve noradrenalin eksiklikleri depresyon ve anksiyete gibi duygudurum bozukluklarıyla ilişkilendirilirken, kolinerjik sistemdeki bozulmalar bilişsel fonksiyonlarda düşüşe neden olabilmektedir (Garris, 2010). Motor-olmayan semptomların göz ardı edilmesi, tanı ve tedavi sürecinde yetersizliklere yol açabileceğinden, bu semptomların tanınması ve uygun yaklaşımlarla yönetilmesi büyük önem taşımaktadır (Schestatsky et al., 2006; Shen et al., 2022; Visser et al., 2004; Zhou et al., 2021). PH tanısı günümüzde, başlıca istirahat tremoru, rijidite ve bradikinezi gibi motor klinik belirtilere dayanmaktadır. İlk motor belirtilerin, SNpc bölgesindeki dopaminerjik nöronların yaklaşık %50 ile %80'inin kaybindan sonra ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Bu durum, PH'nin ortaya çıkmadan önce uzun bir sessiz nörodejenerasyon sürecinin yaşandığını göstermekte ve erken tanı ve müdahalenin önemini ortaya koymaktadır (Cheng et al., 2010). Bu hipotez, α -sinüklein birikiminin, bazal ganglionlar veya serebral korteks gibi motor işlevle ilişkili beyin bölgelerini etkilemeden önce, uyku düzenlemesi, koku alma ve otonomik işlevle ilişkili bölgelerde başladığını öne süren Braak evreleme sistemiyle uyumludur (H. Braak et al., 2003). Dolayısıyla PH'de erken dönemde ortaya çıkan bu belirtilerin tanınması, hastalığın başlangıç aşamasında müdahale edebilme ve potansiyel nöroprotektif yaklaşımların uygulanabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Murua-Goyena et al., 2019). Bu amaçla, hastalığın seyri sırasında nöronal disfonksiyona işaret eden biyobelirteçleri erken evrede saptamak amacıyla araştırmalar yürütülmekte ve erken müdahale için stratejiler geliştirilmeye çalışılmaktadır (Postuma & Berg, 2019). PH'de motor-olmayan semptomlar ve ilişkili nörotransmitter sistemler **Tablo 2.1**'de özetlenmiştir.

Tablo 2. 1. Parkinson hastalığında motor-olmayan semptomlar ve ilişkili nörotransmitter sistemler

Motor-olmayan Semptom	İlişkili Nörotransmitter Sistemi	Referans
Depresyon	Serotonin	(Chaudhuri & Schapira, 2009)
Anksiyete	Serotonin, Noradrenalin	(Chaudhuri & Schapira, 2009)
Uyku bozuklukları (örn. REM Uyku Davranış Bozukluğu)	Serotonin, Asetilkolin	(Postuma, 2012)
Bilişsel bozulma	Asetilkolin, Dopamin	(Dubois & Pillon, 1997)
Otonom disfonksiyon (örn. ortostatik hipotansiyon)	Noradrenalin	(Sharabi et al., 2008)
Yorgunluk	Dopamin, Noradrenalin	(Grace et al., 2007)
İlgisizlik (Apatiklik durum)	Dopamin, Serotonin	(Reijnders et al., 2008)
Ağrı	Dopamin, Serotonin	(Wasner & Deuschl, 2012)
Koku alma bozukluğu	Olfaktör yollar (Dopaminerjik, Kolinerjik)	(Doty, 2012)
Kabızlık	Enterik sinir sistemi (Dopamin, Serotonin)	(Pfeiffer, 2011)

2.2.1. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Gastrointestinal sistem (GİS) rahatsızlıkları ile depresyon ve anksiyete, PH'nin en sık görülen motor-olmayan belirtilerindendir ve bu semptomların yönetimi, hastaların yaşam kalitesi üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır (Jones et al., 2021). PH'de GİS disfonksiyonu, hastalığın erken dönemlerinden itibaren görülmekte ve bazı durumlarda motor semptomlardan bile önce ortaya çıkabilmektedir. Bağırsak hareketlerinde yavaşlama, mide boşalmasının gecikmesi (gastroparezi) ve yutma güçlüğü (disfaji), PH'de görülen en yaygın GİS belirtilerindendir (Tysnes & Storstein, 2017). Özellikle konstipasyon, PH'li bireylerde en sık rastlanan sindirim problemi olup, hastaların %70-80'ini etkileyebilmektedir. Bu durumun, bağırsak kaslarının hareketini düzenleyen enterik sinir sistemindeki α -sinüklein birikimi ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir (Fasano et al., 2015). Araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen değişikliklerin de bağırsak sorunlarını artırabileceğini ve bunun hastalığın ilerleyişinde bir tetikleyici olabileceğini göstermektedir (Scheperjans et al., 2024). Ayrıca, gastroparezi de PH hastalarında sık görülür ve mide içeriğinin bağırsaklara normal hızda geçmesini engeller. Bu durum, levodopa gibi dopamin agonisti ilaçların emilimini etkileyerek tedavinin etkinliğini düşürebilir (Camacho et al., 2021). Disfaji ise

hastalığın ilerleyen evrelerinde daha sık ortaya çıkar ve aspirasyon pnömonisine yol açarak ciddi komplikasyonlara neden olabilir (Suttrup & Warnecke, 2016).

2.2.2. Depresyon

PH'nin motor belirtileri kadar, duygudurum bozuklukları da hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen faktörler arasındadır ve PH hastalarının yaklaşık %40'ında görülmektedir (Aarsland et al., 2021). Bu semptomların arkasındaki en önemli mekanizma, dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin miktarında meydana gelen azalmadır. Özellikle mezokortikolimbik dopaminerjik dejenerasyon, PH'ye bağlı depresyonun temel nedenlerinden biri olarak görülmektedir (Weintraub et al., 2018). Depresyon, motor belirtilerle doğrudan ilişkili olmamakla birlikte, hastaların yaşam kalitesini düşürebilir ve tedaviye uyumu azaltabilir. Bu nedenle, PH'li bireylerde depresyon belirtilerinin erken tanınması ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi önemlidir (Macías-García et al., 2022; Weintraub & Mamikonyan, 2019).

2.2.3. Anksiyete

Anksiyete, PH hastalarında depresyon kadar sık görülen bir diğer psikiyatrik semptomdur ve hastaların %30-50'sinde bildirilmektedir (Dobkin & Interian, 2019; Macías-García et al., 2022). PH ile ilişkili anksiyete genellikle jeneralize anksiyete bozukluğu, panik ataklar ve sosyal anksiyete şeklinde ortaya çıkmaktadır (Hinkle et al., 2021). PH'deki anksiyetenin nörobiyolojik temelleri tam olarak bilinmemekle birlikte, dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerdeki dejenerasyonun yanı sıra, beyindeki noradrenalin seviyelerindeki değişikliklerin de bu bozukluğa katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Weintraub et al., 2018).

2.3. Deneysel Parkinson Hastalığı Modelleri

PH'nin patofizyolojisini ve hastalık progresyonunu daha iyi anlamak amacıyla çeşitli deneysel modeller geliştirilmiştir. Bu modeller, hastalığın farklı yönlerini inceleyerek, yeni tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. PH araştırmalarında kullanılan deneysel modeller toksik, genetik ve inflamatuvar olmak üzere üç ana kategoriye ayrılır:

2.3.1. Nörotoksin Tabanlı Modeller

Toksin modelleri, spesifik nörotoksinler kullanılarak dopaminerjik nöron dejenerasyonunu taklit eden ve PH'nin motor semptomlarını yeniden oluşturan en yaygın deneysel model türlerinden biridir. Bu modeller, PH'nin çevresel risk faktörleri ile

ilişkilendirilmesi açısından da önemli bilgiler sağlamaktadır (De Miranda et al., 2022). Bu kapsamda kullanılan başlıca nörotoksin modelleri ve özellikleri **Tablo 2.2**'de özetlenmiştir.

Tablo 2. 2. PH modellemesinde kullanılan nörotoksin modelleri

Model	Hedef Mekanizma	Kullanılan Tür	Uygulama Yolu	Özellikler	Referans
6-OHDA	Oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon	Sıçan	Stereotaktik enjeksiyon (SNpc veya MFB)	Dopaminerjik nöron kaybı, motor belirtiler	(Simola et al., 2007; Ungerstedt, 1968)
MPTP	Mitokondriyal kompleks I inhibisyonu	Fare, maymun	Sistemik (ip, sc) veya nazal yol	Dopamin azalması, motor semptomlar, bazı motor-olmayan belirtiler	(Langston et al., 1983; Meredith & Rademacher, 2011)
Rotenon	Mitokondriyal kompleks I inhibisyonu, oksidatif stres	Fare	Sistemik (ip veya oral)	Lewy-benzeri yapılar, motor ve motor-olmayan belirtiler	(Betarbet et al., 2000; Greenamyre et al., 2003)
Paraquat	Oksidatif stres, redoks döngüsü yoluyla süperoksit üretimi	Fare	Sistemik (ip)	Dopaminerjik nöron kaybı, çevresel toksisite çalışmalarıyla ilişkili	(Brooks et al., 1999; McCormack et al., 2002)

6-Hidroksidopamin (6-OHDA) Modeli

6-Hidroksidopamin (6-OHDA), yapısal olarak dopamin ve noradrenaline benzeyen bir nörotoksindir ve selektif olarak dopaminerjik nöronlara zarar verir. Bu model genellikle sıçanlar üzerinde uygulanmakta olup, toksin SNpc veya medial ön beyin demetine (MFB) enjekte edilerek dopaminerjik nöron hasarı indüklenmektedir. 6-OHDA, dopamin taşıyıcısı (DAT) aracılığıyla dopaminerjik nöronlara alınarak ROS üretimine ve mitokondriyal disfonksiyona neden olur (Dauer & Przedborski, 2003). Bu modelin avantajı, PH'nin motor belirtilerini simüle etmesi ve dopamin seviyelerinde belirgin bir azalmaya yol açmasıdır. Ancak Lewy cisimcikleri oluşumu, nöroinflamasyon ve motor-olmayan semptomlar gibi PH'nin diğer patolojik süreçlerini tam olarak taklit edememesi önemli bir sınırlılıktır (Blesa & Przedborski, 2014).

1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) Modeli

1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP), Parkinsonizm oluşturan çevresel nörotoksinlerden biridir. MPTP, kan-beyin bariyerini geçerek beyin dokusuna girdikten sonra monoamin oksidaz-B (MAO-B) enzimi tarafından 1-metil-4-fenilpiridinyum (MPP⁺) metabolitine dönüştürülür. MPP⁺, dopaminerjik nöronlarda birikerek mitokondriyal kompleks I inhibisyonu, oksidatif stres artışı ve hücre ölümü

mekanizmalarını tetikler (Dauer & Przedborski, 2003). MPTP modeli, özellikle primatlarda ve farelerde PH'ye benzer dopaminerjik nöron kaybı oluşturmaları nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, MPTP uygulaması sonrasında Lewy cisimciklerinin oluşmaması ve hastalığın motor-olmayan semptomlarını tam olarak taklit edememesi, bu modelin sınırlılıkları arasındadır (Blesa & Przedborski, 2014).

Rotenon modeli

Rotenon, PH araştırmalarında sıkça kullanılan bir pestisitir. Lipofilik yapısı sayesinde biyolojik membranlardan kolayca geçebilir ve hücre içine girdikten sonra mitokondriyal kompleks I'ı inhibe ederek ATP üretimini engeller (Hartley et al., 1994). Bu durum, ROS üretimini artırarak oksidatif strese ve dopaminerjik nöronların apoptozuna neden olur. Sistemik uygulandığında nigrostriyatal dopaminerjik yollarda selektif nöronal kayıp oluşturur ve PH'deki patolojik bulgulara benzer şekilde α -sinüklein birikimi ve Lewy cisimciklerine benzer yapıların oluşumunu indükleyebilir (Radad et al., 2019). Ayrıca rotenon modeli, yalnızca motor bozuklukları değil; aynı zamanda gastrointestinal disfonksiyon ve duygudurum değişiklikleri gibi motor-olmayan semptomları da taklit edebilme imkânı sağlar (Sherer et al., 2003). Ancak sistemik toksisite ve hayvanlar arası bireysel yanıt farklılıkları gibi sınırlılıkları bulunmaktadır (Ahmadi et al., 2003).

Paraquat

Paraquat, PH'nin çevresel risk faktörleri arasında yer alan ve deneysel modellerde sıklıkla kullanılan bir herbisittir. Yapı olarak MPP⁺'a benzerliği nedeniyle dopaminerjik nöronlar üzerinde seçici toksisite gösterir. Hücre içine alındıktan sonra redoks döngüsü yoluyla ROS üretimini artırır ve oksidatif stres oluşturarak nöronal hasara yol açar (Henchcliffe & Beal, 2008; Manning-Bog et al., 2002). Sistemik uygulama sonucunda SNpc'deki dopaminerjik nöronlarda dejenerasyon gözlenir. Paraquat ayrıca astrosit aktivasyonu, mikrogial yanıt ve inflamatuvar süreçleri de tetikleyerek PH'nin nöroinflamatuvar boyutunu da taklit eder (Brooks et al., 1999). Modelin motor semptomlara ek olarak bazı motor-olmayan belirtileri de yansıtabilmesi, PH patofizyolojisinin çok yönlü incelenmesine olanak sağlar. Ancak yüksek dozlarda sistemik toksisite riski ve türler arası duyarlılık farklılıkları nedeniyle dikkatli kullanılması gereken bir modeldir (Tanner et al., 2011).

2.3.2. Genetik Modeller

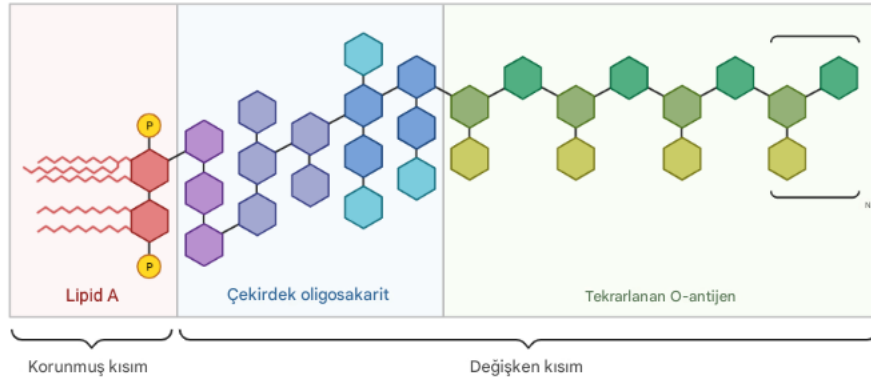
Genetik PH'ye yönelik ilk bulgu, ailevi olgularla kesin ilişkisi gösterilen α -sinüklein geninin tanımlanmasıyla elde edilmiştir (Mihael H Polymeropoulos et al., 1997). 1997 yılında α -sinüklein geninin keşfinden sonra, otozomal dominant ve resesif geçişli PH formlarıyla ilişkili çeşitli diğer genler de tanımlanmıştır. Bu genler arasında Lösin Zengini Tekrarlı Kinaz 2 (*Leucine-Rich Repeat Kinase 2*, LRRK2) (Evans et al., 2004; Zimprich et al., 2004), Parkin (Kitada et al., 1998), PTEN Tarafından İndüklenen Kinaz 1 (*PTEN-Induced Kinase 1*, PINK1) (Bonifati et al., 2003), Protein dejlikaz DJ-1 (*Protein deglycase*, DJ-1) (Bonifati et al., 2003) gibi, hastalığın genetik temellerine ışık tutan önemli moleküler hedefler yer almaktadır (Farrow et al., 2024). Genetik modeller, PH'nin ailesel (herediter) formlarını anlamak için geliştirilmiş olup, belirli genetik mutasyonların PH patogeneze katkısını incelemek amacıyla kullanılır.

2.3.3. İnflamatuvar Modeller

Lipopolisakkarit (LPS) Modeli

LPS, gram-negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan ve immün sistemde güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşturan bir endotoksindir (Farhana & Khan, 2025). Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, LPS ile indüklenen periferik veya SSS inflamasyonunun, mikrogial aktivasyon, proinflamatuvar sitokin üretimi ve nigrostriatal dopaminerjik nöronların seçici kaybı gibi PH'nin temel patolojik özelliklerini taklit edebileceğini göstermektedir (Dauer & Przedborski, 2003; Koay et al., 2002; Qin et al., 2007).

Bakteriyel Lipopolisakkarit (LPS)



Şekil 2. 6. LPS'nin genel yapısı.

LPS'nin inflammatuar etkileri, TLR'ler olarak bilinen patern tanıma reseptörleri aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Bu reseptörler, bakteriler, virüsler ve mantarlar gibi patojenlerin özgün yapısal bileşenleri olan patojenle ilişkili moleküler motifler (PAMP) veya hasarla ilişkili moleküler motifler (DAMP) olarak adlandırılan endojen moleküller tarafından aktive edilir (Akira et al., 2006). Bu reseptörler arasında yer alan TLR4, bakteriyel LPS'yi tanıyan özgün bir sensör olarak öne çıkar (Kawai & Akira, 2010). LPS yapısal olarak üç ana bölümden oluşur (Şekil 2.6): lipid A, çekirdek oligosakkarit ve O-antijen olarak da bilinen O yan zinciri (Miller et al., 2005; Raetz & Whitfield, 2002). LPS'nin immün sistemi aktive eden temel bileşeni olan lipid A, PAMP olarak görev yapar ve TLR4'ü aktive eder (Zamyatina & Heine, 2020). LPS tarafından aktive edilen TLR4, Nükleer faktör kappa B'nin (NF- κ B) çekirdeğe transloke olarak hedef DNA dizilerine bağlanmasına ve bunun sonucunda interlökin (IL)-1 β , IL-6 ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi proinflammatuar sitokinlerin aşırı salgılanmasına yol açar (Banati et al., 1998; Block & Hong, 2005; Kim & Joh, 2006). Bu süreç, dopaminerjik nöronların zarar görmesini tetikleyen oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve glutamat toksisitesi gibi mekanizmaları harekete geçirir (Deleidi & Gasser, 2013; Streit et al., 1999).

PH'ye ait hayvan modellerinde ve hasta örneklerinde, yanlış katlanmış α -sinüklein moleküllerinin hasar görmüş nöronlardan ekstraselüler alana salgılandığı (Choi et al., 2020; Gundersen, 2020; Kim et al., 2013) ve mikrogliya ve astrositlerde bulunan TLR'ler aracılığıyla bu hücrelerin aktivasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu mekanizma, PH'de α -sinüklein birikiminin sadece bir sonuç değil, aynı zamanda TLR4 üzerinden

ilerleyen patolojik sürecin aktif bir tetikleyicisi olduğunu göstermektedir (Pajares et al., 2020). PH'nin nöroinflamasyonla ilişkisi uzun yıllardır bilinmesine rağmen, bu süreçlerin dopaminerjik nöron kaybına nasıl katkıda bulunduğu hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle, LPS modeli, mikrogliyal aktivasyon ve inflamatuvar sitokinlerin PH sürecindeki etkilerini anlamak için kritik bir araçtır (Dauer & Przedborski, 2003). LPS modeli, doğrudan beyin dokusu içine (intranigral, intraventriküler) veya sistemik (intraperitoneal, intravenöz) yollarla uygulanabilir. İntranigral LPS enjeksiyonu, SNpc bölgesinde lokal mikrogliyal aktivasyona ve dopaminerjik nöron kaybına neden olurken sistemik LPS uygulamaları ise genel bir nöroinflamatuvar yanıt oluşturarak beyin bölgelerinde yaygın inflamasyona yol açar (Blesa & Przedborski, 2014). LPS uygulaması, hızlı bir inflamatuvar yanıt oluşturur ve kısa sürede nöroinflamasyonun nöronal hasara nasıl katkıda bulunduğunu gözlemlemeye olanak tanır. Ayrıca, modelin tekrarlanabilirliği yüksektir, bu da deneysel çalışmalarda güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlar (Blesa & Przedborski, 2014). LPS modeli, diğer PH modellerine kıyasla daha düşük maliyetlidir ve uygulanması görece daha basittir (Blesa & Przedborski, 2014). LPS modeli, PH'de inflamasyonu hedef alan terapötik ajanların etkinliğini değerlendirmek için kullanılmaktadır (Deleidi & Gasser, 2013).

2.4. Parkinson Hastalığının Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

PH'deki mevcut tedaviler genellikle semptomları hafifletmeye odaklanmakta olup, hastalığın ilerlemesini durduracak veya yavaşlatacak hastalık modifiye edici tedaviler henüz geliştirilememiştir (Meade et al., 2019).

Levodopa: PH'nin motor semptomlarını tedavi etmek için halen en etkili ve en yaygın kullanılan ilaçtır (Corvol & Mariani, 2018; Ebada et al., 2019; Romagnolo et al., 2019). PH'nin motor belirtileri, bazal gangliyonlarında azalan dopamin üretiminden kaynaklanmaktadır. Dopamin, kan beyin bariyeri (KBB)'ni geçemediğinden doğrudan ilaç olarak kullanılamaz. Ancak dopamin öncülü olan levodopa, KBB'yi geçerek burada dopamine dönüşür. Levodopa tedavisi, PH'nin motor belirtilerini semptomatik olarak hafifletir. Levodopanin yalnızca %5-10'u KBB'yi geçebilirken, geri kalan büyük bölümü vücutta periferik olarak dopamine metabolize edilir. Bu durum, mide bulantısı, kusma ve ortostatik hipotansiyonun yanı sıra motor dalgalanmalar ve diskineziler gibi çeşitli yan etkilere yol açabilir (Connolly & Lang, 2014; Nord, 2017).

Dopamin Agonistleri: Beyindeki dopamin reseptörlerine bağlanan dopamin agonistleri, levodopa ile benzer etkilere sahiptir. Bu ilaçlar, dopamin reseptörlerini doğrudan

uyararak dopaminin etkilerini taklit eder. Dopamin agonistleri, levodopa kullanımına bağlı on-off dalgalanmalar ve diskineziler gibi komplikasyon yaşayan bireyler için levodopayı tamamlayıcı bir tedavi olarak kullanılmıştır. Günümüzde bu tedavi yöntemi, özellikle levodopanin motor belirtiler üzerindeki birincil etkisine geçilmesini geciktirmek amacıyla monoterapi şeklinde tercih edilmekte; böylece levodopaya bağlı komplikasyonların gelişimi ertelenmektedir (Goldenberg, 2008). Levodopa'ya göre daha az motor komplikasyona neden olmalarına rağmen uyku hali, halüsinasyonlar ve impuls kontrol bozuklukları gibi yan etkileri bildirilmiştir (Connolly & Lang, 2014).

Monoamin Oksidaz B İnhibitörleri (MAO-B inhibitörleri): Bu ilaçlar, beyinde dopaminin yıkımını engelleyerek dopamin seviyelerini artırır. Motor semptomların hafifletilmesinde etkilidirler ve levodopa ile kombinasyon halinde kullanılabilirler (Connolly & Lang, 2014). Farmakolojik etkinlikleri ve güvenlik profilleri doğrultusunda MAO-B inhibitörleri, PH'nin farklı evrelerinde tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Güncel sistematik derlemeler ve meta-analizler, bu ajanların hem motor semptomların hem de çeşitli motor dışı semptomların iyileştirilmesinde anlamlı bir etki sağladığını ortaya koymuştur (Aboulatta et al., 2023; Tsuboi et al., 2022).

2.5. Parkinson Hastalığında Hastalığı Modifiye Edici Tedavi Stratejileri

Günümüzde PH hastalığının seyrini değiştirebilecek herhangi bir terapötik müdahale bulunmamakta; dopamin replasman tedavisi ve levodopa hâlen altın standart tedavi seçenekleri olarak kabul edilmektedir (Antonini et al., 2018). PH'de, hastalığın ilerlemesiyle birlikte hastanın terapötik gereksinimleri değişmekte; ileri evrelerde ortaya çıkan motor komplikasyonların yönetiminde ise genellikle farmakolojik tedavilere ek olarak nöromodülatör cihaz destekli yaklaşımlar tercih edilmektedir (Stocchi et al., 2024).

Nöroinflamasyon, PH'de dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna katkıda bulunan önemli bir faktör olarak değerlendirildiği için mikrogliya ve astrositlerin aktivasyonunu hedefleyen antiinflamatuvar tedavilerin, nöroprotektif etki gösterebileceği düşünülmektedir. TNF- α , IL-1 β (Interlökin-1 beta) ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin inhibe edilmesi, nörodejeneratif süreçleri yavaşlatmada önemli bir stratejidir (Meade et al., 2019). Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAID'ler) düzenli kullanımının, PH riskinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (MacMahon Copas et al., 2021). NSAID'ler arasında özellikle ibuprofenin belirgin bir koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (Chen et al., 2003). Amerika Birleşik Devletleri'nde Medicare yararlanıcıları üzerinde yapılan popülasyona

dayalı bir vaka-kontrol çalışması, azatioprin ve kortikosteroidler gibi immünosupresanların kullanımının da PH gelişme riskinde azalma ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (X. Gao et al., 2011). HMG-CoA redüktaz inhibitörleri sınıfına dahil olan statinler, dislipidemi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra, bu ilaçların antioksidan ve antiinflamatuvar özellikler taşıdığı ve nöron içi α -sinüklein agregasyonunu azaltabileceği ileri sürülmektedir (Bar-On et al., 2008; Q. Wang et al., 2011; Wood et al., 2010). Özellikle GLP-1 reseptör agonistleri (örneğin ekzenatid), hem antiinflamatuvar etkileri hem de nöroprotektif potansiyelleri nedeniyle hastalığı modifiye edici ajanlar olarak değerlendirilmektedir (Lang & Espay, 2018). NLRP3 knock-out fare modellerinde, MPTP ile indüklenen PH modelinde dopaminerjik nöron kaybı anlamlı düzeyde azalması ve α -sinüklein patolojisi belirgin şekilde engellenmesi NLRP3 inflammasomunun PH’de terapötik bir hedef olabileceğini göstermektedir (Gordon et al., 2018; Lee et al., 2019).

PH’nin patogenezinde α -sinüklein protein birikimi önemli bir rol oynadığı için α -sinükleini hedefleyen immünoterapiler ve küçük moleküller geliştirilmekte olup, hastalığın ilerlemesini yavaşlatma potansiyeline sahiptir. α -sinüklein antikorları ve agregasyon önleyici ajanlar, nöroprotektif stratejiler arasında umut verici adaylar olarak değerlendirilmektedir (Meade et al., 2019). Son dönemde, α -sinüklein proteinine bağlanan insan monoklonal antikorlardan biri olan cinpanemab (BIIB054) N-terminal uca, diğeri olan prasinezumab (RO7046015/PRX002) ise C-terminal uca hedeflenerek yürütülen iki Faz II klinik çalışmanın olumsuz sonuçlanması, terapötik araştırma hattında α -sinüklein hedefli yaklaşımların yeniden değerlendirilmesini zorunlu kılmıştır (Collier et al., 2016; Pagano et al., 2022).

Mitokondriyal disfonksiyon, PH patogenezinde kritik bir rol oynar. Mitokondriyal biyogenezi artıran veya oksidatif stresi azaltan ajanlar, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada potansiyel taşımaktadır. Koenzim Q10, resveratrol ve mitokondriyal hedefli antioksidanlar, mitokondriyal fonksiyonları destekleyen başlıca moleküllerdir (Meade et al., 2019). *Ganoderma lucidum* özütünün (GLE), mitokondriyal fonksiyonları düzenleyip oksidatif strese karşı otofajik yanıtı modüle ederek PH fenotipini baskıladığı gösterilmiştir (De Miranda et al., 2022).

Otofaji süreçlerindeki bozulmanın, PH’de α -sinüklein birikimi ve agregasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Ahmed et al., 2012; Anglade et al., 1997; Spencer et al., 2009). Mikroglial otofajinin PH patogenezindeki rolüne ilişkin çalışmalar, otofaji bozulmasının α -sinüklein birikimini artırdığı ve inflamatuvar tepkileri tetiklediğini

göstermiştir. Bu bağlamda, otofajiyi aktive eden moleküller nöroinflamasyonu azaltarak nöronal sağlığı koruyabilir (Zhao et al., 2026). Bu kapsamda, BL-918 gibi Unk-51 benzeri kinaz 1 (ULK1) aktivatörleri ya da Transkripsiyon faktörü EB (TFEB)'i hedef alan yeni nesil ajanlar, glial hücre temelli inflamasyonu baskılayarak dopaminerjik nöronları koruma potansiyeli göstermektedir. Özellikle BL-918'in, mikrogliyalarda ULK1 yoluyla otofajiye bağlı inflamatuvar sitokin (ör. IL-1 β) üretimini baskıladığı; α -sinüklein ile ilişkili motor bozuklukları azalttığı ve dopaminerjik nöron kaybını hafiflettiği prelinik modellerde gösterilmiştir (Pei et al., 2024). Ayrıca, TFEB aktivasyonu, otofajiyi ve lizozomal biyogenezi artırarak α -sinüklein birikimini azaltmakta ve nöroprotektif etki sağlamaktadır (He et al., 2025).

Son yıllarda, bağırsak mikrobiyotasının PH patogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiş; bu durum, mikrobiyota temelli terapötik stratejileri gündeme getirmiştir. Probiyotikler, prebiyotikler, antibiyotikler, fekal mikrobiyota transplantasyonu ve diyet düzenlemeleri, bağırsak-beyin eksenini hedefleyerek hastalığın seyrini değiştirme potansiyeli taşımaktadır (Hamilton et al., 2024; Zhu et al., 2022). PH'de hastalığı modifiye edici tedavi yaklaşımlarının genel bir özeti **Tablo 2.3**'te sunulmuştur.

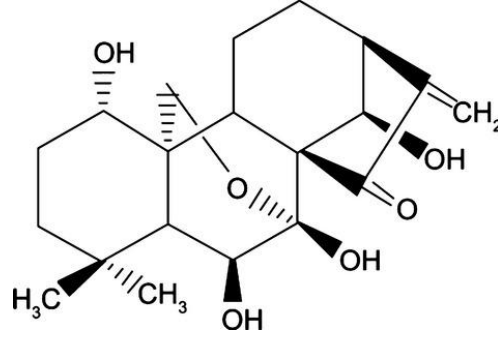
Tablo 2. 3. PH’de hastalığı modifiye edici tedavi seçenekleri

Tedavi Yaklaşımı	Hedef Mekanizma	Örnek Ajanlar / Stratejiler	Aşama	Referans
α -sinüklein hedefli tedaviler	Protein agregasyonunu önleme	Prasinezumab, Cinpanemab (monoklonal antikorlar)	Klinik Faz II/III	(Espay & McFarthing, 2023; Stocchi et al., 2024)
Mitokondriyal hedefli ajanlar	Oksidatif stresin azaltılması	CoQ10, Ursodeoksikolik Asit (UDCA)	Klinik / Preklinik	(De Miranda et al., 2022; Jiménez-Jiménez et al., 2022; Razavi et al., 2025)
Nöroenflamasyonu baskılayıcılar	Mikroglial aktivasyonun inhibisyonu	NLRP3 inhibitörleri	Preklinik	(Jewell et al., 2022)
Otofaji artırıcılar	α -syn temizliğini artırma	Rapamisin, trehaloz	Preklinik	(Hou et al., 2021; Li et al., 2011; Sarkar et al., 2009; Tanemura et al., 2012)
Gen tedavileri	GDNF, neurturin gibi nörotrofik faktörler	AAV2-GDNF, ProSavin	Klinik Faz I/II	(Palfi et al., 2018; Stocchi et al., 2024)
İmmünomodülatör tedaviler	İmmün yanıtın düzenlenmesi	GLP-1 analogları (Exenatid)	Klinik Faz II	(Athauda et al., 2019; Lang & Espay, 2018)
Bağırsak-mikrobiyota hedefli	Mikrobiyotadaki disbiyozun düzeltilmesi	Probiyotikler, antibiyotikler	Preklinik / Klinik	(Hamilton et al., 2024; Stocchi et al., 2024)

2.6. Oridonin

Oridonin (ORI), *Rabdosia rubescens* bitkisinden elde edilen bir diterpenoid bileşiktir ve antiinflamatuvar, anti-tümör ve nöroprotektif özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, oridoninin nörodejeneratif hastalıklarda, özellikle AH’de terapötik potansiyele sahip olabileceği gösterilmiştir (Lin et al., 2019; Yan et al., 2020).

Oridoninin, NF- κ B transkripsiyonunu, anjiyogenezi ve epitel-mezenkimal geçişi baskılayarak, akciğer, karaciğer ve meme kanserlerine karşı hem *in vitro* hem de *in vivo* ortamlarda inhibitör etkiler gösterdiği çeşitli çalışmalarda belgelenmiştir. Bu bulgular, oridoninin antikanser potansiyelini ve tümör ilerlemesini sınırlayıcı rolünü desteklemektedir (Li et al., 2018; Y.-Y. Wang et al., 2014). Oridoninin antiinflamatuvar ve nöroprotektif özellikleri, PH’nin patogenezinde önemli rol oynayan nöroinflamasyon ve oksidatif stresin azaltılmasında potansiyel bir terapötik ajan olarak değerlendirilmesine yol açmıştır (Yan et al., 2020). Oridoninin kimyasal yapısı **Şekil 2.7**’de gösterilmiştir.



Şekil 2. 7. Oridoninin kimyasal yapısı (Z. Y. Zhang et al., 2013).

Oridonin, mikrogial aktivasyonu azaltarak TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılar. Bu etki, PH'de gözlenen nöron kaybını azaltmada önemli bir faktör olabilir. Yapılan çalışmalar, oridoninin oksidatif stres seviyelerini azalttığını ve mitokondriyal fonksiyonları iyileştirdiğini göstermektedir. Oridonin, hücrel stres mekanizmaları üzerinde etkili olup, otofaji yollarını aktive ederek hasarlı hücrel bileşenlerin temizlenmesini destekleyebilir (Yan et al., 2020). Oridoninin nöroprotektif etkileri giderek daha fazla dikkat çekmiştir. Yapılan çalışmalar, oridoninin oksidatif stres, inflamasyon ve hücre ölümü gibi nörodejeneratif süreçlerde rol oynayan mekanizmaları hedef alarak nöronları koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymaktadır (Zhi-Yuan Zhang et al., 2013). Bu etkiler, oridoninin yalnızca antikanser değil, aynı zamanda nörolojik hastalıkların tedavisinde de potansiyel bir ajan olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenlerle, oridoninin bağlandığı hedefler PH'de hastalığı modifiye edici bir tedavi stratejisi olarak umut vaat etmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Tasarımı ve Hayvan Grupları

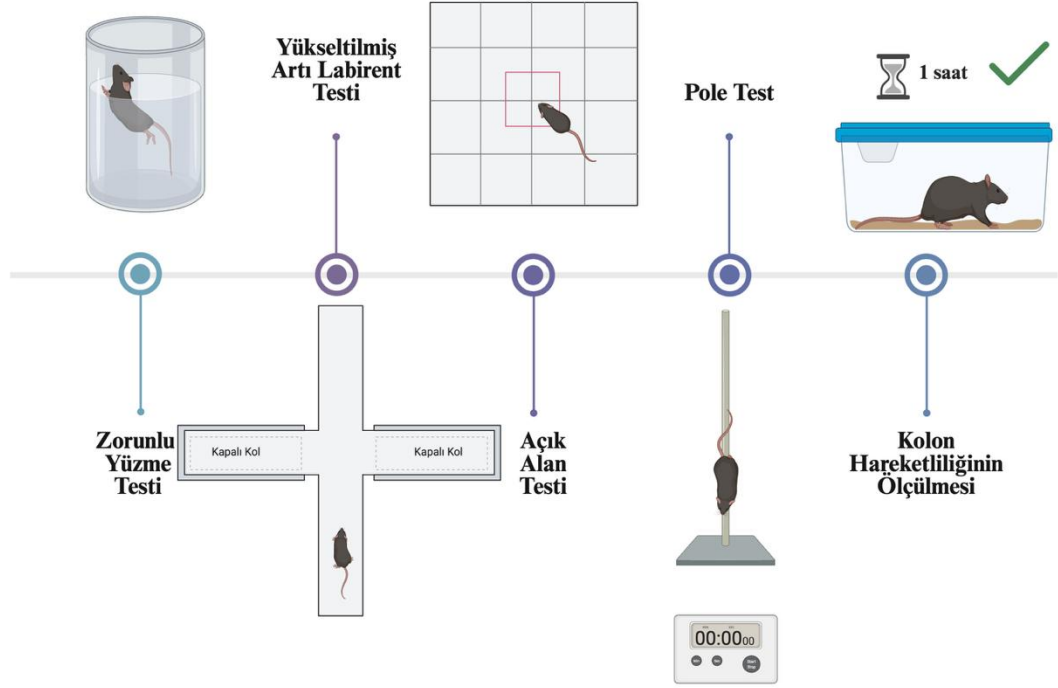
Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. "LPS ile indüklenen Parkinson hastalığı modelinde oridoninin motor ve motor-olmayan bulgular üzerine etkilerinin incelenmesi" başlıklı çalışma için Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 20.05.2024 tarihli ve 31 sayılı karar ile onay alındı (Protokol No: 1700/2024.05.01). Çalışma, deney hayvanları merkezinde yapıldı ve 16 haftalık (30–35 g) 72 adet erkek C57BL/6 fare kullanıldı. Deney sürecinde dört hayvanın kaybedilmesi nedeniyle gruplar, denek sayıları ve uygulanan tedaviler aşağıdaki şekilde yeniden düzenlendi:

- I. KONTROL (n=11)
- II. LPS (0,3 mg/kg, i.p.) (n=12)
- III. Oridonin yüksek doz (O1) (10 mg/kg, i.p.) (n=10)
- IV. Oridonin düşük doz (O2) (5 mg/kg, i.p.) (n=11)
- V. LPS + Oridonin 1. Doz (LPS+O1) (n=11)
- VI. LPS + Oridonin 2. Doz (LPS+O2) (n=13)

Kan-beyin bariyerini *bypass* eden stereotaksik ve intranazal uygulama yollarından farklı olarak sistemik uygulanan LPS'nin sporadik PH özelliklerini daha iyi taklit edebildiği düşünülmektedir (Deng et al., 2020). Deng ve ark., LPS'nin farelerde ardışık olarak 4 gün boyunca intraperitoneal olarak uygulandığında olfaktör bozukluk ve anksiyete gibi erken dönem motor-olmayan belirtileri tetiklediğini göstermiştir (Deng et al., 2021). Literatürde, oridoninin PH üzerindeki etkilerini aydınlatan herhangi bir *in vivo* çalışmaya rastlanmadığı için oridonin dozu daha önce yapılmış olan farklı SSS hastalıkları çalışmaları göz önüne alınarak belirlendi. İskemi modellerinde gözlemlenen optimal terapötik etkiler (L. Li et al., 2021) ve Alzheimer modelinde yüksek dozlarda ek avantajların olmaması dikkate alınarak (Wang et al., 2016) *in vivo* çalışmada oridonin dozu 10 mg/kg ve 5 mg/kg olarak uygulandı.

3.2. Davranışsal Analizler

Davranışsal değerlendirmeler, **Şekil 3.1**'de gösterildiği şekilde gerçekleşti. Bu kapsamda, motor ve motor olmayan belirtileri değerlendirmek amacıyla sırasıyla zorunlu yüzme testi, yükseltilmiş artı labirent testi, açık alan testi, pole test ve kolon hareketliliği ölçümü uygulandı.



Şekil 3. 1. Davranış deneyleri.

3.2.1. Zorunlu Yüzme Testi (Forced Swim Test)

Zorunlu yüzme testi, farelerin kaçmasının mümkün olamayacağı şekilde tasarlanmış silindirik şeklinde içi su dolu ($23\pm1^{\circ}\text{C}$) düzenekte gerçekleştirildi (Yankelevitch-Yahav et al., 2015). Toplamda iki gün süren testin ilk günü, fareler su dolu ortamda 15 dakika yüzdürüldü. İkinci gün ise 5 dakika süreyle suya bırakıldı ve hareketleri kayıt altına alındı. Suya bırakılan hayvanlar, bir süre sonra sadece baş kısımlarını su üzerinde tutacak şekilde, kaçmak için çaba harcamadıkları bir pozisyon aldılar. Hareketsiz pozisyon aldıkları zamana kadar geçen süre (latans) ve toplamda hareketsiz geçen süre değerlendirilerek farelerin depresyon-benzeri davranış düzeyleri belirlendi (Yankelevitch-Yahav et al., 2015).

3.2.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (Elevated Plus Maze)

Yükseltilmiş artı labirent testi, kol genişliği 5 cm, kol uzunluğu 35 cm olan 4 kolu labirent kullanılarak gerçekleştirildi. Bu kollardan karşılıklı olan iki tanesi açık, diğer ikisi ise 20 cm yüksekliğinde plakalar ile kapalı olarak ayarlandı. Labirent taban seviyesinden 50 cm yüksekte olacak şekilde konumlandırılıp ve dört kolun her biri eşit şiddette aydınlatıldı (Gaspar et al., 2023). Test sırasında sıçanların düzenekte 5 dakika

boyunca serbest bir şekilde dolaşmalarına izin verilip ve bu süreç kayıt altına alındı (A. A. Walf & C. A. Frye, 2007). Yükseltilmiş artı labirent testi düzeneği, farelerde koku duyusuna göre hareketleri engellemek amacıyla her hayvan deneyi tamamlandıktan sonra %70'lik etanol ile temizlendi. Test sonunda, hayvanların açık ve kapalı kollarda geçirdikleri süre, açık kola giriş sayısı ve açık kolda geçirilen süre indeksi hesaplandı (Ari et al., 2019). Açık kolda geçirilen süre indeksi, açık kollarda geçirilen sürenin tüm kollarda geçirilen süreye bölünmesiyle elde edildi.

3.2.3. Açık Alan Testi (Open Field Test)

Açık alan testi, kemirgenlerdeki keşif ve lokomotor aktivitenin kalitatif ve kantitatif ölçümünü sağlamak için kullanıldı (Valvassori et al., 2013). Açık alan test aparatı, antrasit pleksiglastan yapılan (40x40x40cm) bir düzenektir. Test sırasında hayvanlar düzeneğin merkezine bırakılarak, açık alanda 5 dakika süresince gezmelerine izin verilip ve video izleme sistemi (Noldus Ethovision System) ile hareketleri kaydedildi. Açık alan testi düzeneği, koku duyusuna göre hareketleri engellemek amacıyla her hayvan deneyi tamamlandıktan sonra %70'lik etanol ile temizlendi. Her bir fare için iç kadranda geçirilen süre, dış kadranda geçirilen süre, iç/dış kadranda geçirdiği süre oranı ve dışkı sayısı anksiyete göstergesi olarak değerlendirildi (Liso Navarro et al., 2014).

3.2.4. Pole Testi

Oridonin uygulamasından sonra motor fonksiyonlardaki bozuklukları tespit etmek için pole (direk) test yapıldı. Bu test için, hayvanlar dikey bir direğin (50 cm uzunluk ve 1 cm çap) üst kısmına başı yukarı bakacak şekilde yerleştirildi. Hayvanların zemine inmesi için geçen süre kaydedildi (Sedelis et al., 2000). Her fare üç denemede test edildi ve ortalama süre hesaplandı (Wang et al., 2020).

3.2.5. Kolon Hareketliliği Ölçümü

1 saatlik dışkı toplama çalışması ile kolon hareketliliği değerlendirildi (Cui et al., 2023). Her hayvan ayrı ayrı, tabanı yanmaz kağıtla kaplanmış temiz bir kafeste 1 saat tutuldu. Dışkılar eppendorf tüplere alındı ve ıslak ağırlıkları tartıldıktan sonra 65°C'de 24 saat kurutuldu ve daha sonra kuru ağırlık tartıldı. Dışkı su içeriği aşağıdaki formülasyona göre hesaplandı:

Dışkı su içeriği (%) = (Dışkı ıslak ağırlığı – dışkı kuru ağırlığı) / Dışkı ıslak ağırlığı x 100

3.3. Histolojik Ölçümler

3.3.1. Substansiya nigra, striatum ve vagusun dorsolateral motor çekirdeğinde ve kolon dokularında tirozin hidroksilaz ve α -sinüklein ekspresyonlarının belirlendi:

3.3.1.1. Dokuların immunofloresan analizlerle değerlendirilmesi

İmmünofloresan boyamalarda kullanılan kimyasal maddeler ve kullanım amaçları **Tablo 3.3**'te verilmiştir. Davranış deneylerinin tamamlanmasının ardından hayvanlara yüksek doz üretan (1-1.5 g/kg, i.p.) uygulanarak anestezi altına alındı. Ardından histolojik ve immünohistokimyasal analizler için farelere transkardiyak perfüzyon işlemi sırasında 100 mL heparinize fosfat tamponlu salin (PBS; pH 7.4) ve 100 mL %4 paraformaldehit (PFA, PBS içinde, pH 7.4) ile uygulandı. Daha sonra beyin dokuları dikkatlice çıkarılarak PFA + %20 süzkroz içinde bir gece boyunca fiks edildi. Biyokimyasal analizler için ise hayvanlara yalnızca 100 mL heparinize PBS ile transkardiyak perfüzyon yapıldı, ardından beyin dokuları hızla çıkarıldı. Elde edilen beyin dokuları sıvı azot içerisinde şoklanarak donduruldu ve -80 °C'de saklandı (Ozkan et al., 2025; Parlak et al., 2022). İmmünofloresan için total beyin, kriyo bloğa yerleştirildi ve üzerine OCT (Optimal Cutting Temperature) jeli eklendi. Daha sonra sırasıyla elde edilen striatum, amigdala, hipokampus, substantia nigra, DMV ve kolon dokularından cryostat aracılığıyla alınan 40–50 µm kalınlığındaki frozen kesitler, nöronal yapılar korunacak şekilde hazırlanarak PBS ile doldurulmuş 6'lı plakalara yerleştirildi. Beyin kesitleri serbest yüzdürme (free-floating) tekniği ile boyama prosedürüne alınırken, kolon dokuları superfrost plus lamalar üzerine alınarak boyama prosedürüne hazır hale getirildi. Yıkama işlemleri **Tablo 3.4**'te gösterilen zamanlama ve sıraya uygun olarak gerçekleştirildi (Bülbül et al., 2019; Sinen et al., 2024; Sinen, Bülbül, et al., 2021).

Kolon kesitlerinin etrafı hidrofobik kalem ile çizildikten sonra beyin kesitleri ile birlikte non-spesifik immünoglobulin bağlanmalarını engellemek amacıyla %10 normal at serumu içeren bloklama solüsyonu ile oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Blokaj işlemini takiben primer antikorlar, %10 serum içeren çözeltide hazırlanarak kesitler ile +4 °C'de 48 saat inkübe edildi. Kullanılan primer ve sekonder antikorlar ile dilüsyon oranları **Tablo 3.1** ve **3.2**'de gösterilmiştir.

Tablo 3. 1. Kullanılan primer antikorlar ve dilüsyon oranları (Bülbül et al., 2019; Sinen, Özkan, et al., 2021).

Antikor Adı	Firma	Katalog Numarası	Lot Numarası	Dilüsyon Oranı
Anti-alpha-synuclein (poliklonal)	Invitrogen	PA5-85791	ZI4480286D	1:500
Anti-tyrosine hydroxylase (TH)	Abcam	ab113	GR3227176-1	1:1000

İnkübasyonun ardından kesitler PBS ile yıkanmış ve spesifik sekonder antikorlar ile oda sıcaklığında, karanlık ortamda 17–24 saat inkübe edilmiştir. Sekonder antikorlar %1 serum içeren IB çözeltisinde hazırlanmıştır:

Tablo 3. 2. Kullanılan sekonder antikorlar (Bülbül et al., 2019; Sinen, Özkan, et al., 2021).

Antikor Adı	Firma	Katalog Numarası	Lot Numarası	Dilüsyon Oranı
Donkey anti-Rabbit Alexa Fluor™ 488	ThermoFisher Scientific	A-21206	2373688	1:500
Donkey anti-Sheep Alexa Fluor™ 568	ThermoFisher Scientific	A-21448	2335726	1:500

Sekonder inkübasyon sonrası kesitler yeniden PBS ile yıkanarak Fluoromount-G (Southern Biotech, ABD) kapatma medyumunu ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Olympus BX43 marka floresan mikroskopu (Japonya) ile incelenerek 20X ve 40X objektif büyütmelemleri ile fotoğraflandı ve immüno-pozitif hücreler sayıldı.

Tablo 3. 3. İmmünofloresanda kullanılan kimyasallar (Bülbül et al., 2019; Sinen, Özkan, et al., 2021).

Solüsyon/Kimyasal Adı	Kullanım Amacı	Marka / Üretici
%4 PFA	Fiksasyon işlemlerinde kullanıldı	Laboratuvar içinde hazırlanmıştır (PBS içinde)
PBS (Phosphate Buffered Saline)	Doku yıkama işlemlerinde tampon ortam sağladı	Akdeniz Üniversitesi Biyofizik laboratuvarında hazırlanmıştır
OCT (Optimal Cutting Temperature) Jeli	Frozen kesitlerde, dokunun hem kesilebilirliğini artırmak hem de yapısını korumak için kullanıldı	Tissue-Tek® OCT Compound, Sakura Finetek
%10 At Serumu	Non-spesifik bağlanmayı engellemek için bloklama solüsyonu olarak kullanıldı	Gibco / Thermo Fisher Scientific

Tablo 3. 3. (Devam). İmmunofloresanda kullanılan kimyasallar (Bülbül et al., 2019; Sinen, Özkan, et al., 2021).

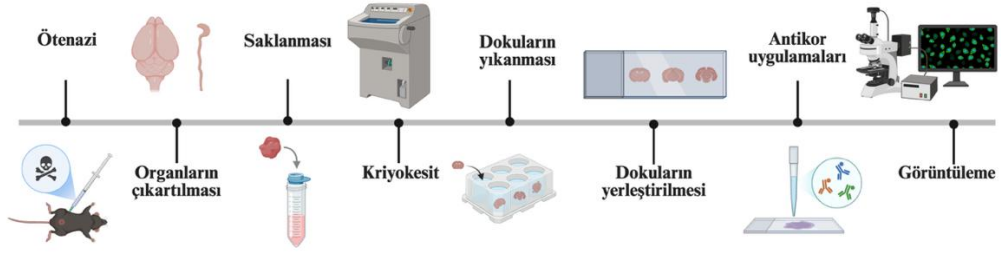
%1 At Serumu	Sekonder antikor çözeltisinin hazırlanmasında kullanıldı	Gibco / Thermo Fisher Scientific
IB (Immuno Buffer)	Antikorların seyreltildiği ve doku geçirgenliğini sağlayan inkübasyon tamponu	Laboratuvar içinde hazırlanmıştır (PBS + Triton X-100 + Tris)
LTSB (Long Term Storage Buffer)	Dokuyu dondurmadan uzun süre saklamasını sağladı	Laboratuvar içi hazırlık ((NaH ₂ PO ₄ + Na ₂ HPO ₄ , etilen glikol + gliserol ile hazırlanmıştır))
Fluoromount-G	Preparatın kapatılması ve floresan sinyalin korunması amacıyla kullanıldı	Southern Biotech, ABD

Tablo 3. 4. Yıkama ve inkübasyon aşamalarının zamanlaması (Bülbül et al., 2019; Sinen, Özkan, et al., 2021).

1.GÜN			
PBS	10 dk	10 dk	10 dk
PBS	30 dk	30 dk	30 dk
IB	30 dk	30 dk	30 dk
%10 Serum	120 dk	-	-

3.GÜN			
PBS	10 dk	10 dk	10 dk
PBS	30 dk	30 dk	-
IB	30dk	30 dk	30 dk
%1 Serum	120dk	-	-

4.GÜN			
PBS	10 dk	10 dk	10 dk
PBS	20 dk	20 dk	
PBS	30 dk	-	-



Şekil 3. 2. İmmunofloresan işlem basamakları.

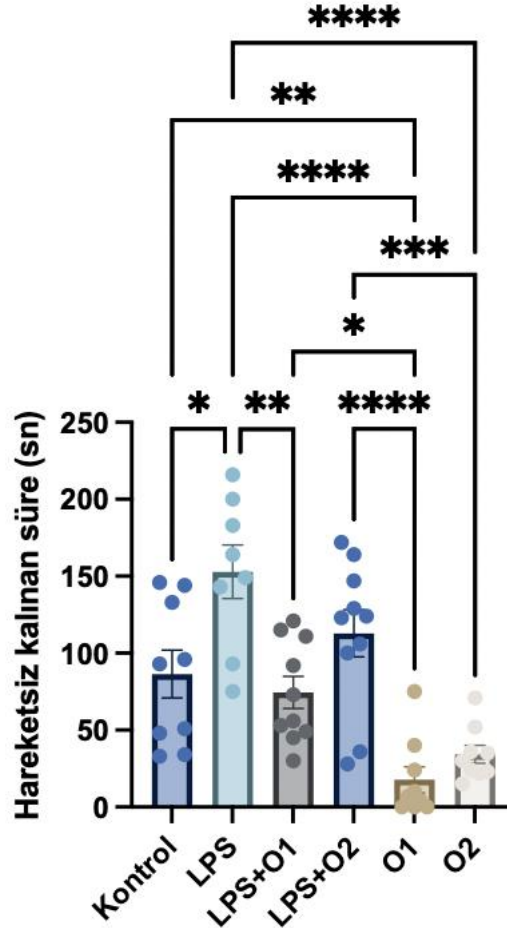
3.4. İstatiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri GraphPad Prism 10.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata (mean $\pm$ SEM) şeklinde sunuldu. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren gruplar arasında karşılaştırma yapılırken tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey çoklu karşılaştırma post-hoc testi uygulandı. Normal dağılıma uymayan grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi ve ardından Dunn's çoklu karşılaştırma post-hoc testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Mikroskopik görüntülerden elde edilen immünohistokimyasal boyama sonuçları ImageJ (NIH, ABD) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Ekspresyon gösteren bölgeler manuel olarak işaretlendi ve pozitif boyanma alanı hesaplandı. İmmünopozitif alan, aynı kesitteki toplam alana oranlanarak her örnek için kantitatif veri elde edildi.

4. BULGULAR

4.1. Zorunlu Yüzme Testi (FST)



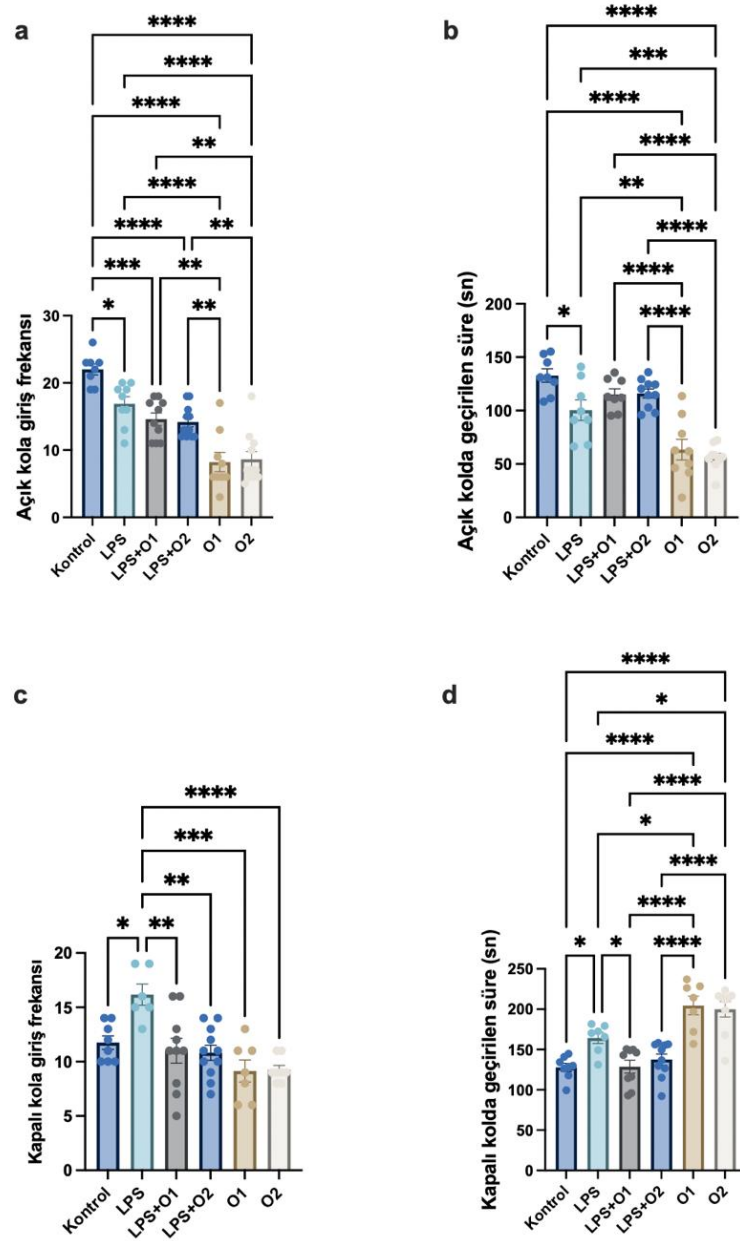
Şekil 4. 1. Farklı tedavi gruplarına ait farelerin zorunlu yüzme testinde hareketsiz kalma süresine etkisi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak sunuldu. Gruplar arası farklar tek yönlü ANOVA ve Tukey post-hoc testi ile analiz edildi. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$; $n = 9-13$. LPS: Lipopolisakkarit; O1: Oridonin 10 mg/kg; O2: Oridonin 5 mg/kg.

Zorunlu yüzme testinde (Şekil 4.1) hayvanların hareketsiz kalma süreleri gruplar arasında anlamlı farklılıklar gösterdi (tek yönlü ANOVA, $p < 0.0001$). Tukey post-hoc analizi, LPS uygulamasının, kontrol, O1 ve O2 gruplarına kıyasla hareketsiz kalma süresini anlamlı düzeyde artırdığını gösterdi ($p < 0.05$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$; sırasıyla).

Yüksek doz oridonin (LPS+O1) uygulaması, bu davranışsal değişiklikleri anlamlı biçimde azalttı ve hareketsiz kalma süresini LPS grubuna kıyasla düşürdü ($p < 0.01$). Düşük doz oridonin (LPS+O2) uygulaması hareketsiz kalma süresini istatistiksel olarak etkilemedi. Ayrıca O1 ve O2 grupları hem LPS hem de kontrol grubuna kıyasla en düşük

hareketsizlik süresine sahipti (O1 vs Kontrol için $p < 0.01$, O1 vs LPS için $p < 0.0001$, O2 vs LPS için $p < 0.0001$).

4.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (EPM)

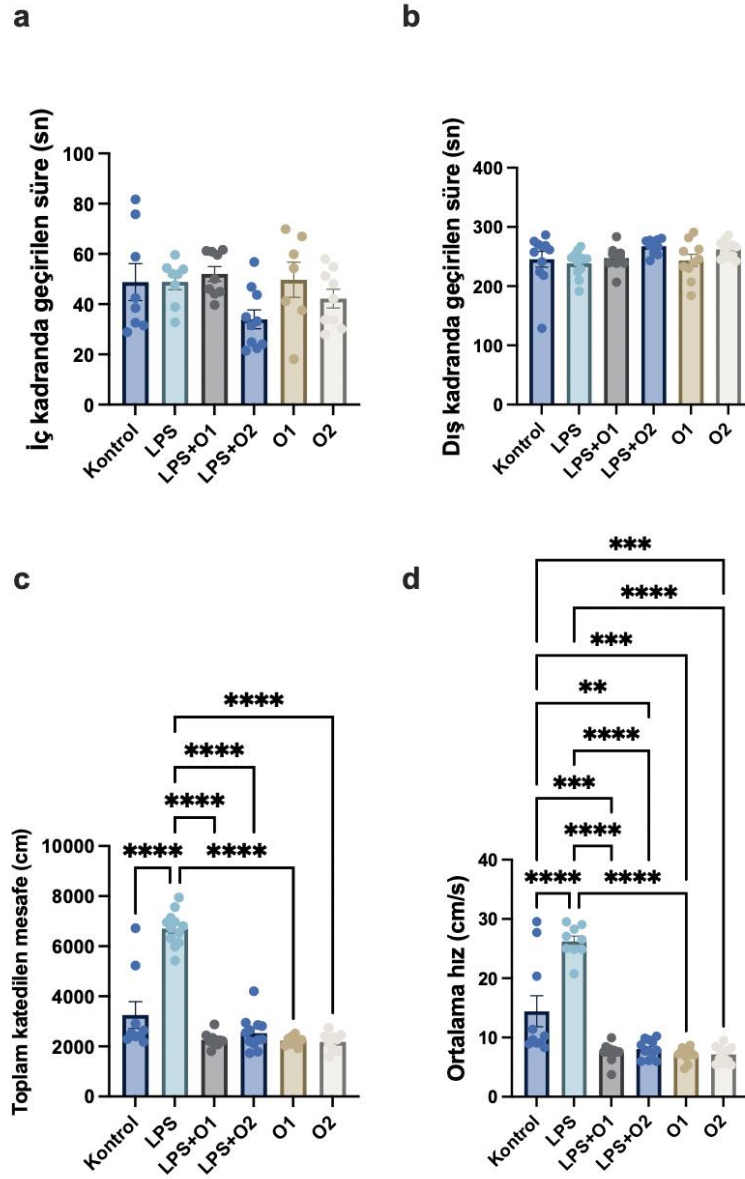


Şekil 4. 2. Farklı tedavi gruplarına ait farelerin EPM testinin davranış parametreleri. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak sunulmuştur. Gruplar arası farklar tek yönlü ANOVA ve Tukey post-hoc testi ile analiz edilmiştir. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$; n = 9-13. LPS: Lipopolisakkarit; O1: Oridonin 10 mg/kg; O2: Oridonin 5 mg/kg.

Yükseltilmiş artı labirent testinde (**Şekil 4.2**); açık kola giriş frekansı (a), açık kolda geçirilen süre (b), kapalı kola giriş frekansı (c) ve kapalı kolda geçirilen süre (d) parametreleri grafiklerde sunuldu.

LPS uygulaması sonrası hayvanların açık kollara giriş frekansı (a) ve açık kolda geçirilen süre (b) anlamlı düzeyde azaldı ($p < 0.0001$). Aynı zamanda kapalı kollara giriş frekansı (c) ve kapalı kolda geçirilen süre (d) anlamlı düzeyde arttı ($p < 0.05$ her ikisi için). Oridonin uygulamaları açık kola giriş frekansını ve açık kolda geçirilen süreyi anlamlı olarak değıştirmedi. Ancak, kapalı kola giriş frekansı (LPS+O1 ve LPS+O2 için $p < 0.01$) ve kapalı kolda geçirilen süre (LPS+O1 için $p < 0.05$) LPS grubuna kıyasla anlamlı şekilde azaldı. Bununla birlikte, sadece oridonin uygulanan O1 ve O2 gruplarında açık kola giriş frekansı ($p < 0.0001$ her ikisi için), açık kolda geçirilen süre ($p < 0.0001$ her ikisi için) belirgin şekilde azaldı ve kapalı kolda geçirilen süre kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak arttı ($p < 0.0001$ her ikisi için).

4.3. Açık Alan Testi (OFT)



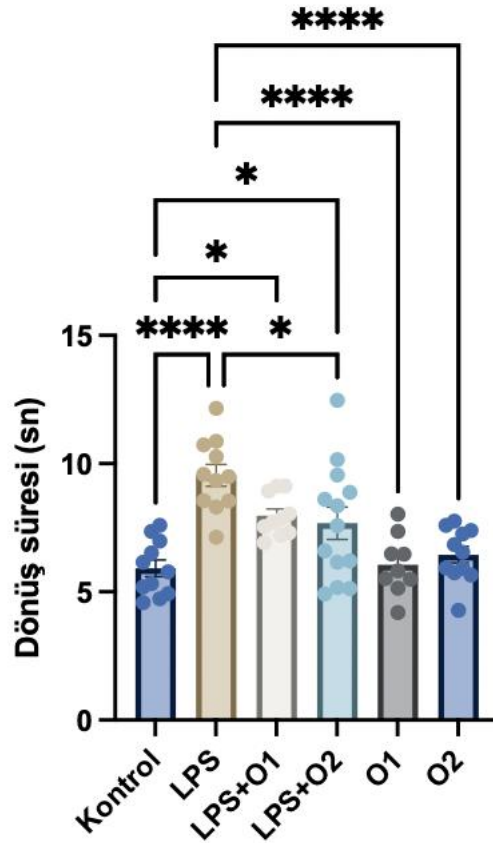
Şekil 4. 3. Farklı tedavi gruplarına ait farelerin açık alan (Open Field) testinde değerlendirilen davranış parametreleri. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak sunuldu. Gruplar arası farklar tek yönlü ANOVA ve Tukey post-hoc testi ile analiz edildi. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$; $n = 9-13$. LPS: Lipopolisakkarit; O1: Oridonin 10 mg/kg; O2: Oridonin 5 mg/kg.

Açık alan testinde (Şekil 4.3); iç kadranda geçirilen süre (a), dış kadranda geçirilen süre (b), toplam kat edilen mesafe (c) ve ortalama hız (d) parametreleri grafiklerde sunuldu.

İç (a) ve dış kadranda geçirilen süre (b) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Toplam katedilen mesafe LPS grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde artış gösterdi ($p < 0.0001$). LPS+O1

ve LPS+O2 gruplarında, LPS grubuna kıyasla toplam katedilen mesafe anlamlı olarak azaldı ($p < 0.0001$ her ikisi için). LPS grubunda ortalama hız, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttı ($p < 0.0001$). LPS+O1 ve LPS+O2 gruplarında ortalama hız LPS grubuna kıyasla anlamlı olarak azaldı ($P < 0.001$).

4.4. Pole Testi



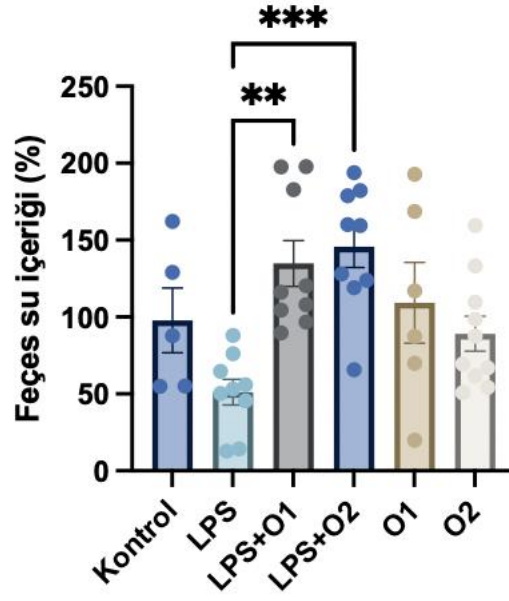
Şekil 4. 4. Pole testinde farklı ilaç uygulamaların dönüş süresi üzerine etkisi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak sunuldu. Gruplar arası farklar tek yönlü ANOVA ve Tukey çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildi. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$; n = 9-13. LPS: Lipopolisakkarit; O1: Oridonin 10 mg/kg; O2: Oridonin 5 mg/kg.

Pole testinde elde edilen bulgulara göre (Şekil 4.4), hayvanların direk üzerinden dönüş süreleri gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdi (tek yönlü ANOVA, $F(5,59) = 10.21$, $p < 0.0001$). Tukey post-hoc analizi, LPS uygulamasının, kontrol, O1 ve O2 gruplarına kıyasla dönüş süresini anlamlı düzeyde artırdığını ortaya koydu ($p < 0.0001$ her biri için).

Düşük doz oridonin (LPS+O2) uygulaması, LPS'nin neden olduğu motor bozukluğu anlamlı düzeyde azaltarak dönüş süresini düşürdü ($p < 0.05$). Fakat yüksek doz oridonin (LPS+O1) uygulanan grupta bu parametrede LPS grubuna göre anlamlı bir

farklılık gözlenmedi. Ayrıca, LPS+O1 ve LPS+O2 gruplarının dönüş süreleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0.05$ her ikisi için).

4.5. Gastrointestinal Motilitenin Değerlendirilmesi

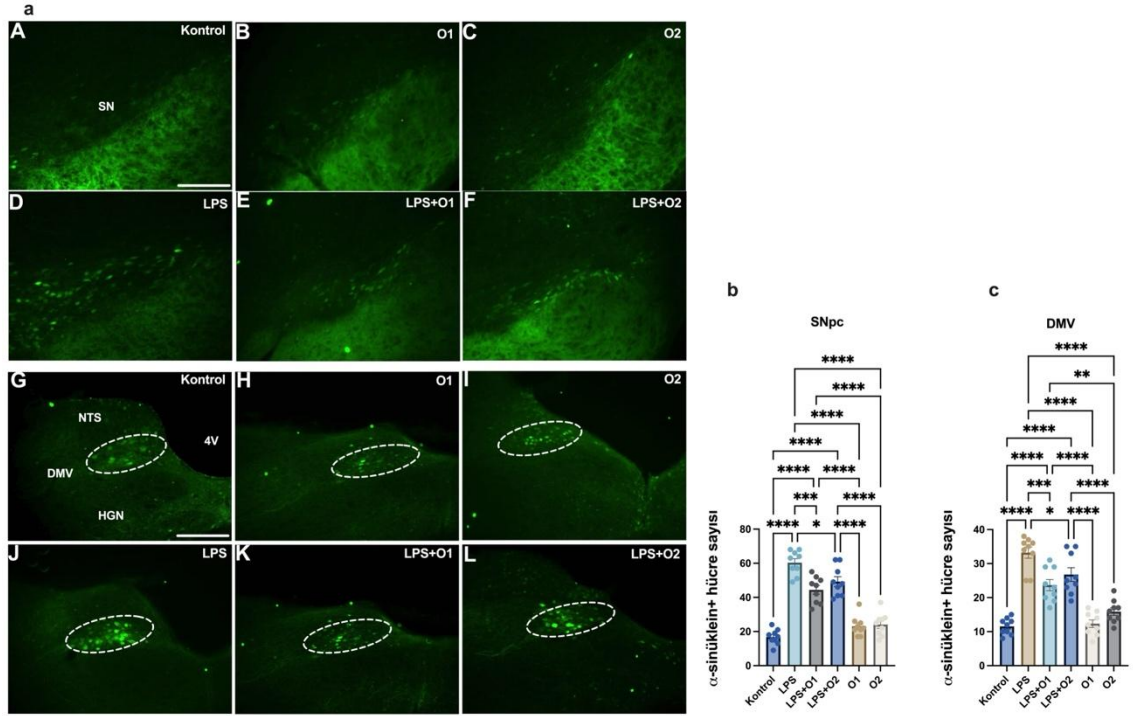


Şekil 4. 5. Farklı deney gruplarına ait farelerin dışkı su içeriği (%) değerleri. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak sunuldu. Gruplar arası farklar tek yönlü ANOVA ve Tukey post-hoc testi ile analiz edildi. $**p < 0.01$, $***p < 0.001$, $****p < 0.0001$; $n = 9-13$. LPS: Lipopolisakkarit; O1: Oridonin 10 mg/kg; O2: Oridonin 5 mg/kg.

Gastrointestinal motiliteyi değerlendirmek amacıyla ölçülen dışkı su içeriği, gruplar arasında anlamlı farklılıklar gösterdi (Şekil 4.5, tek yönlü ANOVA, $p < 0.0001$).

LPS uygulanan grup, kontrol grubuna kıyasla %46.63 oranında azalma göstermesine rağmen bu azalma anlamlı olarak farklılık göstermedi. Ancak, oridonin uygulanan gruplarda (LPS+O1 ve LPS+O2) feçes su içeriği, LPS grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p < 0.01$ ve $p < 0.001$; sırasıyla). Oridoninin tek başına uygulandığı gruplarda (O1-O2) kontrol grubuna benzer sonuçlar elde edildi.

4.6. SNpc ve DMV Bölgelerinde α -Sinüklein İmmünoreaktivitesi



Şekil 4. 6. SNpc ve DMV bölgelerinde α -sinüklein immünoreaktivitesi. (a) SNpc (A-F) ve DMV (G-L) bölgelerinde α -sinüklein immünoreaktivitesinin gruplara göre dağılımını gösteren temsili immüno Floresan görüntüler. Kesikli çizgiler, DMV bölgesinin sınırlarını gösterdi. Görüntüler 20X objektif büyütmede elde edildi, skala bar 200 μ m'dir. (b) SNpc ve (c) DMV bölgelerinde α -sinüklein immünoreaktivitesinin (% kontrol) kantitatif analizi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak sunuldu. İstatistiksel analizler ImageJ ölçümleri üzerinden tek yönlü ANOVA ve ardından Tukey post-hoc testi ile gerçekleştirildi. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$; $n = 3$, her hayvandan 3 bağımsız kesit analiz edilmiştir. LPS: Lipopolisakarit; O1: Oridonin 10 mg/kg; O2: Oridonin 5 mg/kg.

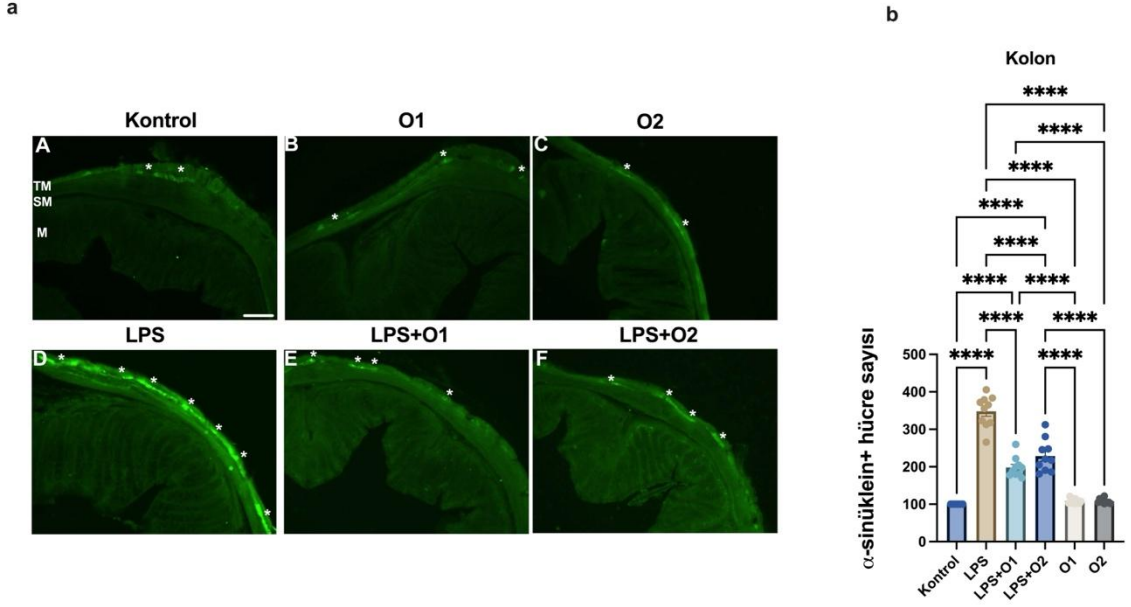
SNpc ve DMV bölgelerinde α -sinüklein immünoreaktivitesi analiz edildi.

Kantitatif veriler, gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılıklar olduğunu gösterdi (Şekil 4.6, $p < 0.0001$).

SNpc bölgesinde, LPS uygulaması α -sinüklein ekspresyonunu kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artırdı. ($p < 0.0001$). Hem yüksek doz (LPS+O1) hem de düşük doz (LPS+O2) oridonin uygulamaları bu artışı istatistiksel olarak anlamlı şekilde baskıladı ($p < 0.001$ ve $p < 0.05$), ancak ekspresyon düzeyi her iki grupta da kontrol seviyelerinden daha yüksek bulundu ($p < 0.0001$, her ikisi için). O1 ve O2 gruplarında α -sinüklein düzeyleri kontrol grubuna benzer bulundu ($p > 0.05$).

DMV bölgesinde de benzer şekilde, α -sinüklein ekspresyonu, LPS grubunda kontrol grubuna göre belirgin artış gösterdi ($p < 0.0001$). Oridonin tedavileri bu artışı anlamlı düzeyde azalttı ($p < 0.001$ ve $p < 0.05$; LPS+O1 ve LPS+O2 için sırasıyla), O1 ve O2 gruplarındaki α -sinüklein düzeyleri kontrol grubuna benzer seviyede bulundu ($p < 0.0001$ ve $p < 0.05$).

4.7. Kolon Dokusunda α -Sinüklein İmmünoreaktivitesi

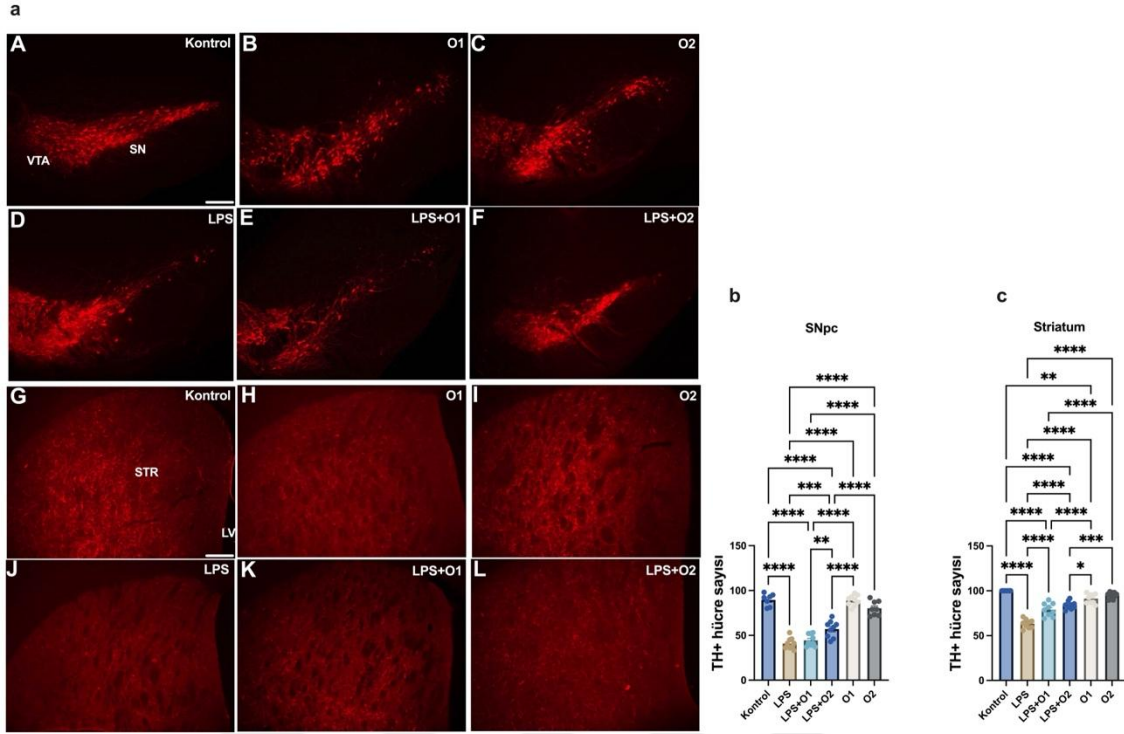


Şekil 4. 7. Kolon dokusunun, TM (Tunika Muskularis), SM (submukozal), M (mukozal) tabakalarındaki α -sinüklein immünoreaktivitesi. (a) Kolon dokusunda α -sinüklein immünoreaktivitesinin gruplara göre dağılımını gösteren temsili immünofloresan görüntüler (A–F). LPS grubunda özellikle tunika muskularis α -sinüklein sinyalindedi artış * ile işaretlendi. Oridonin uygulanan gruplarda bu sinyal yoğunluğu azaldı. Görüntüler 20X objektif büyütmede elde edildi, skala bar 200 μ m'dir. (b) Kolon dokusunda α -sinüklein immünoreaktivitesinin (% kontrol) farklı tedavi gruplarına göre kantitatif analizi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak sunuldu. İstatistiksel analizler ImageJ ölçümleri üzerinden tek yönlü ANOVA ve ardından Tukey post-hoc testi ile gerçekleştirildi. **** $p < 0.0001$; $n = 3$, her hayvandan 3 bağımsız kesit analiz edilmiştir. LPS: Lipopolisakkarit; O1: Oridonin 10 mg/kg; O2: Oridonin 5 mg/kg.

Kolon dokusunda α -sinüklein immünoreaktivitesi, gruplar arasında anlamlı farklılıklar gösterdi (Şekil 4.7, $p < 0.0001$). LPS uygulaması, kontrol grubuna kıyasla α -sinüklein pozitif sinyal yoğunluğunu anlamlı derecede artırdı ($p < 0.0001$).

Hem yüksek doz (LPS+O1) hem de düşük doz (LPS+O2) oridonin tedavileri, bu artışı anlamlı şekilde azalttı ($p < 0.0001$ her ikisi için). O1 ve O2 gruplarında α -sinüklein düzeyleri kontrol grubu ile benzer bulundu ($p > 0.05$).

4.8. SNpc ve Striatum Bölgelerinde TH (Tirozin Hidroksilaz) İmmünoreaktivitesi

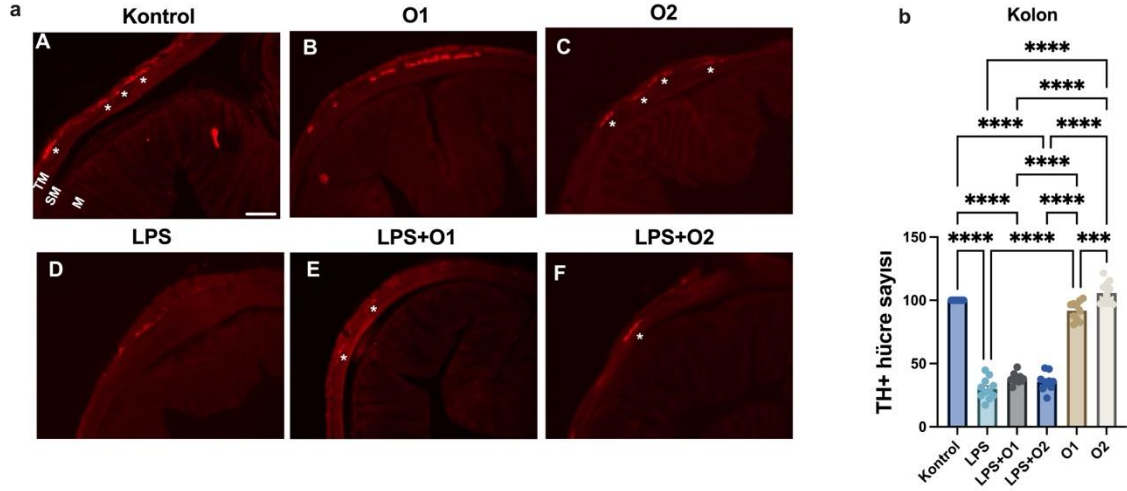


Şekil 4. 8. SNpc ve striatum bölgelerinde TH (tirozin hidroksilaz) immünoreaktivitesi. (a) SNpc (A–F) ve striatum (G–L) bölgelerinde TH immünoreaktivitesinin gruplara göre dağılımını gösteren temsili immünofloresan görüntüler. LPS grubunda her iki bölgede de TH sinyalinde azalma izlendi. Oridonin uygulanan gruplarda bu azalma kısmen düzeldi. Görüntüler 20X objektif büyütmede elde edilmiştir, skala bar 200 μm 'dir. (b) SNpc ve (c) striatum bölgelerinde TH immünoreaktivitesinin (% kontrol) farklı tedavi gruplarına göre kantitatif analizi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak sunuldu. İstatistiksel analizler ImageJ ölçümleri üzerinden tek yönlü ANOVA ve ardından Tukey post-hoc testi ile gerçekleştirildi. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$; $n = 3$, her hayvandan 3 bağımsız kesit analiz edilmiştir. LPS: Lipopolisakkarit; O1: Oridonin 10 mg/kg; O2: Oridonin 5 mg/kg.

TH immünoreaktivitesi, dopaminerjik nöron gövdelerinin bulunduğu SNpc ve dopaminerjik sinir liflerinin yoğun olarak bulunduğu striatum bölgelerinde analiz edildi. İstatistiksel analizler, gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılıklar olduğunu ortaya koydu (Şekil 4.8, $p < 0.0001$). SNpc bölgesinde, LPS uygulaması TH immünoreaktivitesini anlamlı derecede azalttı ($p < 0.0001$). Düşük doz oridonin uygulaması (LPS+O2) bu azalmayı anlamlı şekilde düzeltti ($p < 0.001$), ancak yüksek doz oridonin grubu (LPS+O1) için anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. O1 ve O2 gruplarında TH seviyesi kontrol grubuyla benzer bulundu ($p > 0.05$).

Striatum bölgesinde de benzer şekilde LPS, TH+ sinir liflerinde anlamlı azalmaya neden oldu ($p < 0.0001$). Oridonin tedavileri bu azalmayı anlamlı şekilde düzeltti (LPS+O1 ve LPS+O2 için $p < 0.0001$). O1 ve O2 gruplarında herhangi bir TH kaybı gözlenmedi.

4.9. Kolon Dokusunda TH İmmünoreaktivitesi



Şekil 4. 9. Kolon dokusunun TM, SM, M tabakalarındaki TH immünoreaktivitesi. (a) Kolon dokusunda TH immünoreaktivitesinin gruplara göre dağılımını gösteren temsilci immüno Floresan görüntüler (A–F). LPS grubunda her iki bölgede de TH sinyalinde azalma izlendi. Oridonin uygulanan gruplarda bu azalma kısmen düzeldi. Oridonin uygulanan gruplarda TH sinyali * ile işaretlendi. Görüntüler 20X objektif büyütmede elde edildi, skala bar 200 μm 'dir. (b) Kolon dokusunda TH immünoreaktivitesinin (% kontrol) farklı tedavi gruplarına göre kantitatif analizi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak sunuldu. İstatistiksel analizler ImageJ ölçümleri üzerinden tek yönlü ANOVA ve ardından Tukey post-hoc testi ile gerçekleştirildi. *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$; $n = 3$, her hayvandan 3 bağımsız kesit analiz edilmiştir. LPS: Lipopolisakkarit; O1: Oridonin 10 mg/kg; O2: Oridonin 5 mg/kg.

Kolon dokusunda TH immünoreaktivitesi tedavi grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdi (Şekil 4.9, $p < 0.0001$). LPS uygulaması, kontrol grubuna kıyasla TH immünoreaktivitesini belirgin şekilde azalttı ($p < 0.0001$). Oridonin tedavileri, LPS'ye bağlı bu düşüşü %27.4 ve %18.4 (LPS+O1 ve LPS+O2 için sırasıyla) oranında artırmış olsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışması, LPS ile indüklenen deneysel PH modelinde, doğal bir bileşik olan oridoninin motor ve motor-olmayan belirtiler üzerindeki olası terapötik etkilerini değerlendirmek amacıyla plandı. Elde edilen bulgular, oridoninin LPS ile indüklenen modelde motor performans, depresyon-benzeri davranışlar ve Gİ disfonksiyon gibi PH'ye özgü klinik belirtileri iyileştirdiğini gösterdi. İlginç bir şekilde tek başına oridonin uygulamasının yükseltmiş artı labirent testinde anksiyete-benzeri davranışları artırdığı tespit edildi. Ayrıca immünofloresan analizler, oridoninin düşük dozda (5 mg/kg) SNpc'de TH ekspresyonunu artırarak dopaminerjik nöron bütünlüğünü koruduğunu ve α -sinüklein birikimini azalttığını ortaya koydu. Bu çalışma, oridoninin LPS ile indüklenen PH modelinde nöroprotektif potansiyelini hem davranışsal hem de histopatolojik düzeyde gösteren ilk araştırmalardan biridir.

Doğru bir deneysel PH modeli, hastalıkta görülen yavaş, ilerleyici ve seçici nigrostriatal dopaminerjik dejenerasyonu taklit edebilmelidir (Duty & Jenner, 2011). Bu doğrultuda LPS, sahip olduğu güçlü proinflamatuvar özellikler nedeniyle son yıllarda PH'nin patogenezinin modellenmesinde sıklıkla tercih edilen bir ajan haline gelmiştir (Deng & Bobrovskaya, 2022). LPS'nin PH ile olan muhtemel ilişkisine dair önemli bulgulardan biri, 2003 yılında Niehaus ve Lange tarafından sunulan klinik bir vakadır. Bu çalışmada, bir laboratuvar teknisyeninin açık yara yoluyla LPS'ye yanlışlıkla maruz kalmasının ardından, zaman içerisinde PH'nin karakteristik motor semptomlarını geliştirdiği bildirilmiştir (Niehaus & Lange, 2003). Vakayı takip eden yıllarda yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesi, bireyin SNpc ve korteks bölgelerinde nörodejeneratif değişiklikler geliştiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, LPS'nin yalnızca deneysel hayvan modellerinde değil, insanlar üzerinde de patolojik etkiler oluşturabileceğine dair güçlü ipuçları sunmaktadır (Forsyth et al., 2011).

Artmış bağırsak geçirgenliği, LPS gibi gram negatif bakterilere ait toksik ürünlerin sistemik dolaşıma geçmesine neden olabilir. Sistemik dolaşıma ulaşan LPS, LBP ile kompleks oluşturarak bu yapının serbest immün hücreler tarafından daha kolay tanınmasını sağlar (Muta & Takeshige, 2001). PH hastalarında serum LBP seviyelerinin azalmış olması, gram negatif bakterilerin bağırsakta kronik artışı ile ilişkilendirilmiştir (Forsyth et al., 2011). Bu durum, periferik inflamasyonun sinir sistemi üzerinde kalıcı etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir (Qin et al., 2007). Tüm bu veriler, LPS'nin sadece deneysel bir inflamatuvar uyarıcıdan ibaret olmadığını, aynı zamanda PH'nin

patogenezinde de aktif rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Nitekim LPS'nin periferik uygulama sonrası mikrogliayı aktive ederek nöronal dokuya zarar verdiği ve motor bozukluklar dahil olmak üzere birçok PH-benzeri semptomu indükleyebildiği gösterilmiştir (Qin et al., 2007). Bu nedenle LPS temelli hayvan modelleri, PH'de inflamasyon temelli hipotezleri test etmek için son derece uygun ve translasyonel açıdan anlamlı modellerdir. Tüm bu avantajlarından dolayı, bu tez çalışmasında sistemik LPS uygulaması tercih edilmiştir. Çünkü LPS modeli, PH'nin hem motor hem motor-olmayan belirtilerini taklit edebilmekte ve nöroinflamatuvar bileşenleri ön plana çıkarmaktadır. Ayrıca, bu model sayesinde oridonin gibi antiinflamatuvar potansiyele sahip doğal bileşiklerin terapötik etkinliklerinin davranışsal ve histopatolojik düzeyde test edilmesi mümkün olmuştur.

Bu tez çalışmasında deney hayvanı olarak C57BL/6 farelerinin tercih edilmesi, PH'nin patofizyolojisini yansıtan deneysel koşulların oluşturulmasında önemli avantajlar sağlamıştır. C57BL/6 ırkı, genetik olarak tanımlanmış, immün sistem cevabı ve nörodavranışsal özellikleri iyi bilinen bir *inbred* fare türüdür (Song & Hwang, 2017). Bu ırk, özellikle SSS üzerine yapılan nörodejeneratif hastalık modellerinde yaygın olarak kullanılmakta olup, dopaminerjik sistem duyarlılığı açısından oldukça elverişli bir profile sahiptir (Bailey et al., 2014). Literatürde C57BL/6 farelerinin, LPS gibi periferik inflamatuvar ajanlara karşı daha belirgin mikrogliyal aktivasyon ve sitokin üretimi sağladığı; bu durumun da SNpc bölgesinde dopaminerjik nöron kaybına neden olduğu bildirilmiştir (Qin et al., 2007). Bu nedenle C57BL/6 fareleri, PH'yi taklit eden inflamasyon temelli modellerde translasyonel değeri yüksek veriler sunmaktadır. Ayrıca bu ırkın *inbred* olmaları nedeniyle genetik varyasyonun düşük olması sonucu daha uyumlu ve tutarlı davranışsal sonuçlar vermektedir (Bryant et al., 2008).

Oridonin, geleneksel Çin tıbbında uzun yıllardır kullanılan ve Lamiaceae ailesine ait *Rabdosia rubescens* bitkisinden izole edilen doğal bir diterpenoid bileşiktir. Farmakolojik olarak birçok çalışmada antiinflamatuvar, antioksidan, anti-tümör ve immünomodülatör özellikleri ile dikkat çekmiştir (X. Li et al., 2021). Özellikle son yıllarda yapılan prelinik çalışmalarda, oridoninin SSS üzerindeki koruyucu etkileri ortaya konmuştur. Nöroinflamasyon, nörodejeneratif hastalıkların temel patofizyolojik mekanizmalarına doğrudan etki edebildiği gösterilmiştir (Z. Y. Zhang et al., 2013). Oridoninin antiinflamatuvar etkisinin temel mekanizmalarından biri, TLR4/NF- κ B ve NLRP3 inflamatuvar yolları üzerindeki inhibitör etkileridir (Peng et al., 2025). Bu mekanizma, PH'nin nöroinflamatuvar patogenezinde kritik bir rol oynamaktadır (Xu et al.,

2025). Bu doğrultuda, LPS ile indüklenmiş mikrogliya hücrelerinde oridoninin IL-1 β ve TNF- α salımını inhibe ettiği ve NO üretimini azalttığı gösterilmiştir (Kaur et al., 2025; Z. Y. Zhang et al., 2013).

Nörodejeneratif hastalıklarda, özellikle PH gibi progresif seyirli klinik tabloların deneysel modellerinde hem motor hem de motor-olmayan semptomların değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. PH yalnızca dopaminerjik nöron kaybına bağlı motor bozukluklardan ibaret değildir; anksiyete, depresyon, bağırsak dismotilitesi ve kognitif gerileme gibi motor-olmayan belirtiler de PH'nın klinik spektrumunun önemli bir parçasını oluşturur (K. Ray Chaudhuri et al., 2006). Bu nedenle hayvan modellerinde davranışsal değerlendirme yalnızca lokomotor performans ile sınırlı kalmamalı, duygudurum, motivasyon ve otonom sistem fonksiyonlarını da kapsayacak şekilde çok boyutlu planlanmalıdır. Bu bağlamda, kullanılan davranış testlerinin her bir nörolojik semptom grubunu ayrı ayrı değerlendirme olanağı sunmaktadır. Açık alan testi (Kraeuter et al., 2019), genel lokomotor aktiviteyi, spontan keşif davranışını ve anksiyete benzeri davranışları ölçerken; pole testi (R. Sheta et al., 2024) özellikle bradikinezi ve postüral instabiliteyi değerlendirmek üzere PH'ye özgü motor bozuklukları ölçen duyarlı bir testtir. yükseltilmiş artı labirent testinde (Alicia A. Walf & Cheryl A. Frye, 2007), hayvanlarda anksiyete düzeyini doğal kaçınma davranışı üzerinden ölçerken; zorunlu yüzme testi (Petit-Demouliere et al., 2005), depresyon-benzeri davranışları ölçmek amacıyla sıklıkla kullanılan bir yöntem olup motivasyonel bozuklukları yansıttığı düşünülmektedir. Diğer yandan, kolonik motilite testi, PH sıklıkla gözlenen konstipasyon ve gastrointestinal disfonksiyonu deneysel düzeyde ortaya koymak için tercih edilmektedir (Warnecke et al., 2022). Bu testlerin birlikte uygulanması, LPS ile oluşturulan nöroinflamasyon modelinin davranışsal sonuçlarını çok yönlü olarak değerlendirmeye olanak tanımakta; aynı zamanda oridonin gibi potansiyel tedavi edici ajanların sadece motor değil, motor olmayan belirtiler üzerindeki etkilerinin de kapsamlı biçimde analiz edilmesini sağlamaktadır.

LPS uygulamasının, proinflamatuvar etkileri aracılığıyla hipotalamik-hipofiz-adrenal aks aktivasyonu ve monoamin düzeylerinde azalma oluşturabileceği bilinmektedir (Godbout et al., 2008). Bu bulgularla uyumlu olarak, çalışmamızda LPS uygulaması hayvanlarda depresyon-benzeri davranışlarda artışa yol açmıştır. LPS uygulamasına ek olarak oridonin verilen grupta, özellikle yüksek doz (10 mg/kg), hareketsiz kalma süresinin anlamlı düzeyde azalması, oridoninin depresyon-benzeri davranışları baskılayıcı potansiyelini ortaya koymaktadır (Liang et al., 2021). Bu etki,

oridoninin NF- κ B ve NLRP3 inflamasyon yollarını inhibe ederek proinflamatuvar sitokin salımını azaltmasına ve beyin içinde nöroinflamasyonu baskılamasına bağlanabilir. Ayrıca oridoninin antioksidan özellikleri ve glutatyon düzeylerini artırarak meydana getirdiği oksidatif stresi azaltıcı etkileri, davranışsal iyileşmeye katkıda bulunmuş olabilir (Li et al., 2019). Bu bulgular, oridoninin antidepresan özelliklerini vurgulayan *in vivo* çalışmalarla uyumludur. Li ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, akut LPS uygulaması sonrasında oridonin verilen farelerde zorunlu yüzme testindeki hareketsizlik süresi anlamlı şekilde kısalmış ve bu sonuçlar antiinflamatuvar yanıtla ilişkili bulunmuştur (C. Li et al., 2021). Ayrıca, kronik öngörülemez hafif stres modelinde (Liang et al., 2022) ve davranışsal akut stres modelinde (Liu & Du, 2020) da benzer şekilde oridoninin antidepresan etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda yalnızca oridonin verilen (O1 ve O2) gruplarda hareketsiz kalma süresi oldukça düşük çıkmıştır; bu durum, oridoninin kendisinin davranışsal olarak depresyon-benzeri bir etki yaratmadığını ve deney boyunca toksik veya zararlı bir etki oluşturmadığını göstermektedir.

Tarihsel olarak, PH'deki anksiyete, motor semptomlar ve depresyona kıyasla daha az ilgi görmesine rağmen (Khatri et al., 2020) anksiyetenin PH'de depresyondan daha yaygın olabileceği ve hastaların %6 ile %67'sinde görülebileceği düşünülmektedir (Broen et al., 2018). PH'li hastalarda 2022 yılında yapılan çalışmada "anksiyete dalgalanmaları" olarak adlandırılan bir alt grup tanımlamıştır. Bu alt grup, semptom yönetimini karmaşıklaştıran sorunlu açılıp kapanma dalgalanmalarının yanı sıra artan anksiyete de yaşamaktadır (Pontone et al., 2022). Bu çalışmada da anksiyetenin bir parametresi olan yükseltilmiş artı labirent testi sonuçları değerlendirildiğinde (Pellow et al., 1985), LPS uygulanan grupta açık kollara giriş sıklığı ve süresinde anlamlı azalma, buna karşılık kapalı kollara geçiş ve kalma süresinde belirgin artış gözlenmiştir. Bu bulgular, LPS'nin sistemik inflamasyonu tetikleyerek nöroinflamasyon kaynaklı anksiyete-benzeri davranışlar oluşturduğunu desteklemektedir (Zhao et al., 2019). Bu durum, LPS uygulaması sonrası mikrogliyal aktivasyon ve sitokin artışının, hipotalamus ve amigdala gibi kaygı regülasyonunda rol oynayan beyin bölgelerinde fonksiyonel bozulmalara yol açabileceğini öne süren önceki çalışmalarla paralellik göstermektedir (Batista et al., 2019). Literatürde bu bulguyu doğrudan açıklayan çalışma bulunamadığından, gözlenen etkinin çalışmada kullanılan protokole duyarlı olabileceğini düşünülmektedir.

Oridonin uygulanan gruplarda, özellikle yüksek doz (10 mg/kg) grubunda kapalı kollara giriş sıklığı ve süresinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bu sonuç, oridoninin

LPS kaynaklı anksiyete davranışlarını belirgin şekilde azalttığını göstermektedir. Oridonin uygulaması açık kola giriş süresini LPS grubuna kıyasla %15 (O1 için) ve %16 (O2 için) artırmış olmasına rağmen, açık kola giriş frekansında bir değişikliğe yol açmamıştır. İlginç bir şekilde, oridoninin tek başına uygulandığı gruplarda, açık kola giriş frekansı ve süresi azalırken kapalı kola giriş süresinde artış meydana gelmiştir. Oridoninin anksiyete davranışı üzerine etkilerini inceleyen herhangi bir çalışma henüz yapılmamış olmasına rağmen elde ettiğimiz bu sonuçlar, SSS’de genellikle olumlu etkileri gösterilen oridonin için çelişkili bir bulgudur. Bu bulgular doğrultusunda en olası açıklama oridoninin, özellikle C57BL/6 gibi genetik olarak duyarlı modellerde, AMPA reseptörleri aracılığıyla glutamaterjik sinyali modüle edebildiği ve özellikle bazı koşullar altında beyinde uyarılabilirliği veya stres yanıtını artırabileceği öngörülmektedir (Liu & Du, 2020). Ayrıca serotonin taşıyıcısı (SERT)’nin düzenleyici rolü ve anksiyete davranışlarıyla güçlü ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda, (McCarron & Chambers, 2015) oridoninin serotonerjik sistem üzerinde dolaylı bir etki oluşturabileceği ihtimali de değerlendirilmelidir. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin, özellikle tedavinin erken fazlarında, sinaptik serotonin miktarını azaltarak anksiyeteye neden olduğu bilinmektedir (Tseilikman et al., 2024). Oridoninin, SSS’de değil ancak kolonda SERT ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Zang et al., 2016). Dolayısıyla SERT fonksiyonunda olası bir oridonin-aracılı değişikliğin, elde ettiğimiz paradoksal bulguları açıklamasına katkı sağlayabileceği düşünülebilir.

PH modellerinde dopaminerjik dejenerasyonla ilişkili olarak lokomotor performansta azalma ve anksiyete düzeyinde artış sıklıkla rapor edilmektedir (Schwartz et al., 1999; Razan Sheta et al., 2024). Sistemik LPS uygulamasının lokomotor aktivitede azalma ve açık alanın merkezinden kaçınma davranışı ile anksiyete benzeri semptomları indüklediği bildirilmektedir (Sheng Song et al., 2019). Ancak çalışmamızda elde edilen veriler, bu klasik modelden kısmen farklılık göstermiştir. Özellikle iç ve dış kadranda geçirilen süre bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir, bu da LPS uygulamasının ve oridonin tedavisinin lokomotor aktivite üzerinde net bir etki oluşturmadığını düşündürmektedir. İlginç bir şekilde, LPS uygulanan grupta toplam katedilen mesafe ve ortalama hız parametreleri kontrol ve oridonin gruplarına kıyasla anlamlı derecede artış göstermiştir. LPS’nin bazı koşullarda artan keşif eğilimi ve hiperlokomotor aktiviteye neden olabileceği bildirilmiş olsa da (Pelgrim et al., 2022), çalışmamızda elde edilen bulgular, LPS’nin lokomotor aktivite üzerindeki baskılayıcı etkilerini bildiren literatür bilgileriyle çelişen bir bulgudur (Carregosa et al., 2024;

O'Connor et al., 2009). Bu durumun olası mekanizmaları arasında farklı LPS suşlarının immün yolları farklı şekilde aktive etmesi (Aono et al., 2024) ya da LPS dozunun ve uygulama yolunun davranış parametreleri üzerinde değişken etkilere neden olması yer alıyor olabilir (Skrzypczak-Wiercioch & Sałat, 2022). Bu çalışmada, Deng ve ark.,'nın geliştirdikleri protokol takip edilerek PH'nin premotor belirtilerini taklit edebilen ardışık dört doz LPS (i.p.) uygulaması kullanılmıştır (Deng et al., 2021). Bu bağlamda, çalışmamızda LPS uygulaması ile gözlenen lokomotor artışın, klasik nöroinflamasyon modelinden farklı bir yanıt profili oluşturduğu düşünülmektedir. Oridonin uygulamasının hem kendi başına hem de kombinasyon gruplarında kontrol ile anlamlı bir farklılık göstermemesi, lokomotor aktivite üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığını ortaya koymaktadır.

PH'nin motor belirtileri, kas sertliği ve tutukluğunun eşlik ettiği, bradikinezi ve hareket başlatma güçlüğü (akinezi) ile karakterizedir. Akinezi, hastalığın erken evrelerinde ortaya çıkabilir ve uzuvlarda donma hissi, duruş bozuklukları ile birlikte, özellikle yatağa girme veya çıkma gibi istemli motor eylemlerde zorluklara neden olan yürüyüş bozukluklarına yol açar (Schilder et al., 2017). Bu çalışmada LPS uygulanan grupta dönüş süresi anlamlı şekilde artmıştır. Bu durum sistemik LPS uygulamasının motor fonksiyonlarda bozulmalara yol açtığını gösteren diğer çalışmalarla uyumludur (S. Song et al., 2019; Zhang et al., 2022). Oridonin uygulanan gruplarda dönüş süresinin kısalması, oridoninin nöroprotektif etkilerinin motor performansa yansıdığına işaret etmektedir. Literatürde, oridoninin PH üzerindeki etkilerini değerlendiren *in vivo* bir çalışma bulunmamaktadır. Yalnızca PC12 hücrelerinde MPP⁺ maruziyeti ile yapılan *in vitro* PH modelinde, oridoninin koruyucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Lin et al., 2019). Bunun yanı sıra travmatik beyin hasarı modellerinde, oridoninin NLRP3 inflamazom sinyal yolağını inhibe ederek (Yan et al., 2020) veya Nrf2/HO-1 sinyal yolağı aracılığıyla nöroinflamasyonu baskılayarak (Zhao et al., 2022) motor fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir.

PH'de motor-olmayan semptomlar arasında GİS bozuklukları önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle bağırsak motilitesinin yavaşlaması sonucu ortaya çıkan konstipasyon, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen, hastalık başlamadan yıllar önce görülebilen bir semptomdur (Cersosimo & Benarroch, 2012). Feçesin su içeriği motiliteyle ters orantılıdır; düşük su içeriği, bağırsak geçiş süresinin uzadığını ve bağırsak fonksiyonlarında yavaşlama olduğunu gösterir (Fu et al., 2011). Bu çalışmada elde edilen bulgular, LPS uygulanan grupta feçesin su içeriğinin anlamlı şekilde

azaldığını ortaya koymuştur. Bu sonuç, LPS'nin oluşturduğu sistemik inflamasyonun sadece beyinle sınırlı kalmayıp, bağırsak düzeyinde de etkili olduğunu göstermektedir. Nitekim LPS'nin TLR4 reseptörleri üzerinden enterik sinir sistemini aktive ettiği (Bogunovic et al., 2007), dolayısıyla bu yol aracılığıyla kolon motilitesini etkileyebileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, LPS uygulamasının doza ve zamana bağlı olarak sıçanlarda (Castro et al., 2023) ve farelerde (Liang et al., 2005) gastrointestinal motiliteyi azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, bağırsak geçirgenliğinin artmasıyla LPS'nin sistemik dolaşıma daha fazla geçmesi de bu etkiyi güçlendirebilir (Cao et al., 2018). Bu bağlamda LPS uygulamasının PH modelinde bağırsak-beyin eksenini bozukluklarına neden olduğu söylenebilir. Oridonin uygulanan gruplarda feçesinin su içeriğinin kontrol grubuna yakın düzeylere geri dönmesi, oridoninin GİS motilitesi üzerinde koruyucu ve düzenleyici bir etki gösterdiğini düşündürmektedir.

PH'nin patofizyolojisinde α -sinüklein birikimi merkezi bir role sahiptir. Anormal fosforile α -sinüklein agregatları, dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile ilişkilendirilmiş ve Lewy cisimciklerinin temel bileşeni olarak tanımlanmıştır (Spillantini et al., 1997). Hayvan modellerinde de α -sinüklein birikimi, SNpc ve beyin sapı gibi bölgelerde nörodejeneratif süreçlerin biyobelirteci olarak kullanılmaktadır (Aniszewska et al., 2022). Bu çalışmada, LPS uygulaması ile birlikte hem SNpc hem de DMV bölgelerinde α -sinüklein immünreaktivitesinde anlamlı artış gözlemlenmiştir. Bu bulgu, sistemik LPS'nin periferden başlattığı inflamatuvar süreçlerin SSS'ye ulaştığını ve α -sinüklein agregasyonunu indüklediğini göstermektedir. Literatürde, LPS'nin mikrogliyal aktivasyonu, oksidatif stres aracılığıyla α -sinüklein patolojisini tetikleyebileceği belirtilmiştir (H. M. Gao et al., 2011). Ayrıca özellikle DMV'deki artış, PH'de öne çıkan bağırsak-beyin eksenini hipotezini desteklemektedir. Braak ve ark. geliştirdikleri hipoteze göre α -sinüklein birikimi ilk olarak enterik sinir sisteminde başlamakta ve önce DMV'ye, oradan da beyne yayılarak PH patolojisini tetiklemektedir (Heiko Braak et al., 2003). Oridonin uygulanan gruplarda α -sinüklein immünreaktivitesinde belirgin bir azalma saptanmış, bu da oridoninin nöroprotektif etkilerini moleküler düzeyde destekleyen bir bulgu olmuştur. Oridonin hem düşük hem yüksek dozlarda, LPS ile indüklenen α -sinüklein ekspresyonunu hem SNpc hem de DMV'de anlamlı düzeyde baskılamıştır. Bu bulgular, oridoninin PH'nin premotor döneminde enterik sinir sisteminde başlayan patolojik süreç üzerinde olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle kolonda α -sinüklein birikimi, hastalığın motor-olmayan belirtileriyle ilişkilendirilmiş ve hastalık başlamadan yıllar önce tespit edilebileceği gösterilmiştir (Hilton et al., 2014).

Oridoninin bağırsak-beyin aracılı bu etkilerini daha ileri düzeyde anlayabilmek için kolon dokusunda α -sinüklein birikimi değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, LPS uygulanan grupta kolondaki α -sinüklein immünoaktivitesinin anlamlı şekilde arttığı ve oridonin uygulanan gruplarda α -sinüklein birikiminin anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Bu durum, kolonik motilite testinden elde ettiğimiz bulgular ile uyumlu olup oridoninin bağırsak düzeyinde α -sinüklein patolojisini engellediğini düşündürmektedir.

PH'nın temel patolojik özelliği, SNpc bölgesindeki dopaminerjik nöron kaybıdır. Bu nöronların temel belirteci olan TH, dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olarak görev yapar ve nöronal fonksiyonun önemli bir göstergesidir (Tabrez et al., 2012). Bu nedenle TH immünoaktivitesinin azalması, dopaminerjik nörodejenerasyonun önemli bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada, LPS uygulanan gruplarda SNpc ve striatum bölgelerinde TH immünoaktivitesinin anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. Bu bulgu, LPS'nin oluşturduğu sistemik inflamasyonun SSS'ye ulaştığını ve dopaminerjik nöronlarda yapısal ve fonksiyonel hasara yol açtığını göstermektedir. Literatürde, LPS uygulamasının mikrogliyal aktivasyonu artırarak TLR4/NF- κ B yolları üzerinden proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , TNF- α) salınımına neden olduğu ve bu sürecin farelerde ve sıçanlarda dopaminerjik hücre ölümünü tetiklediği gösterilmiştir (Huo et al., 2018; Li et al., 2004; Mahnoor et al., 2025). Çalışmamızda, oridonin verilen gruplarda SNpc'de ve striatum dokusunda TH ekspresyonunun anlamlı şekilde korunduğu görülmüştür. Striatumda da TH ekspresyonunun korunması, sadece hücre gövdelerinin değil, aynı zamanda dopaminerjik terminallerin de korunabildiğini göstermektedir.

Kombinasyon gruplarında (LPS+O1 ve LPS+O2) SNpc dokusunda TH ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük kalması, iki açıdan yorumlanabilir. (i) TH'in baskılanması dopamin sentezini düşürerek ekstrapiramidal semptom benzeri sonuçlara yol açabilir. (ii) Literatürde dopamin metabolitlerinin dopaminerjik nöronlarda toksik etki gösterdiğine dair kanıtlar vardır (Zhou et al., 2023). Dolayısıyla TH düzeylerindeki düşüş, aşırı dopaminerjik yükün neden olduğu oksidatif stresi sınırlayan koruyucu bir yanıt olarak da değerlendirilebilir. Bu nedenle, TH azalmasının patolojik mi yoksa bir adaptasyon/koruma mekanizması mı olduğu sorusu, bu çalışma kapsamında netleştirilememiştir ve ileri mekanistik çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.

LPS uygulanan grupta kolon dokusundaki TH immünoaktivitesinde de anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Ancak, oridonin uygulamasıyla bu azalmalar anlamlı bir

şekilde geri çevrilememiştir. Bu durum, oridoninin kolonik motilite üzerindeki düzenleyici etkilerinin sadece dopaminerjik sistem aracılığıyla değil; serotonerjik, kolinerjik ve nitrerjik sistemler gibi motiliteyi etkileyen diğer nörotransmitter sistemler veya enterik sinir sistemine ait sinyal yolları üzerinden ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (Zheng et al., 2022).



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

PH, dopaminerjik nöron kaybı, α -sinüklein agregasyonu, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve kronik nöroinflamasyon gibi çok sayıda patofizyolojik mekanizmanın etkileşimiyle karakterize edilen ilerleyici bir nörodejeneratif bozukluktur. Günümüzde uygulanan tedavi stratejileri hastalığın semptomatik yönetimine odaklanmakta; ancak hastalık progresyonunu yavaşlatacak veya durduracak “hastalığı modifiye edici” etkisi olan ajanlara yönelik araştırmalar devam etmektedir.

Bu bağlamda yürütülen çalışmamızda, sistemik LPS uygulaması ile oluşturulan nöroinflamatuvar PH modelinde, oridoninin motor ve motor olmayan davranışsal bulgular üzerindeki potansiyel etkileri araştırılmıştır. LPS uygulaması sonrası gelişen anksiyete benzeri davranışlar, lokomotor aktivite azalması, depresif davranış profili ve gastrointestinal motilite bozukluğu, çalışmamızda PH'nin temel semptomlarını başarılı şekilde gösterilmiştir.

Oridonin uygulamasının ardından, LPS grubuna kıyasla davranış testlerinde anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir. Özellikle anksiyete ve depresyon benzeri davranışlarda düzelme, kolon hareketliliğinde artış ve lokomotor performansta iyileşme, oridoninin motor ve motor olmayan semptomları baskılayıcı etkilerini ortaya koymuştur. Ayrıca, immünofloresan analizlerde α -sinüklein birikiminin ve dopaminerjik nöron kaybının oridoninle azaldığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar, oridoninin nöroprotektif etkilerini desteklemekte ve dopaminerjik sistemin korunmasına katkı sunduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; bu çalışmadan elde edilen bulgular, oridoninin sistemik LPS ile indüklenen PH modelinde motor ve motor-olmayan belirtiler üzerinde anlamlı düzeyde iyileştirici etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Oridonin, nöroinflamasyonu baskılayan, α -sinüklein birikimini azaltan ve dopaminerjik nöron kaybını sınırlayan etkileriyle, Parkinson hastalığında “hastalığı modifiye edici” potansiyeli incelenmesi gereken bir moleküldür. Ancak bu etkinin daha net anlaşılabilmesi için, doz-yanıt ilişkisi, uzun dönem uygulamaların sonuçları ve detaylı moleküler mekanizmaların incelendiği daha ileri preklinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Ray Chaudhuri, K., & Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*, 7(1), 47. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>
- Aarsland, D., Brønnick, K., Alves, G., Tysnes, O. B., Pedersen, K. F., Ehrt, U., & Larsen, J. P. (2009). The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(8), 928-930. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.166959>
- Aarsland, D., Brønnick, K., Ehrt, U., De Deyn, P. P., Tekin, S., Emre, M., & Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(1), 36-42. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.083113>
- Aboulatta, L., Haidar, L., Abou-Setta, A., Askin, N., Rabbani, R., Lavu, A., Peymani, P., Zarychanski, R., & Eltonsy, S. (2023). Efficacy and safety of MAO-B inhibitors safinamide and zonisamide in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS drugs*, 37(11), 941-956.
- Acuña, L., Hamadat, S., Corbalán, N. S., González-Lizárraga, F., Dos-Santos-Pereira, M., Rocca, J., Díaz, J. S., Del-Bel, E., Papy-García, D., Chehín, R. N., Michel, P. P., & Raisman-Vozari, R. (2019). Rifampicin and Its Derivative Rifampicin Quinone Reduce Microglial Inflammatory Responses and Neurodegeneration Induced In Vitro by α -Synuclein Fibrillary Aggregates. *Cells*, 8(8). <https://doi.org/10.3390/cells8080776>
- Ahmadi, F. A., Linseman, D. A., Grammatopoulos, T. N., Jones, S. M., Bouchard, R. J., Freed, C. R., Heidenreich, K. A., & Zawada, W. M. (2003). The pesticide rotenone induces caspase-3-mediated apoptosis in ventral mesencephalic dopaminergic neurons. *J Neurochem*, 87(4), 914-921. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.02068.x>
- Ahmed, I., Liang, Y., Schools, S., Dawson, V. L., Dawson, T. M., & Savitt, J. M. (2012). Development and characterization of a new Parkinson's disease model resulting from impaired autophagy. *Journal of Neuroscience*, 32(46), 16503-16509.
- Akira, S., Uematsu, S., & Takeuchi, O. (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 124(4), 783-801.

- Aman, Y., Schmauck-Medina, T., Hansen, M., Morimoto, R. I., Simon, A. K., Bjedov, I., Palikaras, K., Simonsen, A., Johansen, T., Tavernarakis, N., Rubinsztein, D. C., Partridge, L., Kroemer, G., Labbadia, J., & Fang, E. F. (2021). Autophagy in healthy aging and disease. *Nat Aging*, 1(8), 634-650. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00098-4>
- Anglade, P., Vyas, S., Javoy-Agid, F., Herrero Ezquerro, M. T., Michel, P., Marquez, J., Mouatt-Prigent, A., Ruberg, M., Hirsch, E., & Agid, Y. (1997). Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease. *Histology and histopathology*.
- Aniszewska, A., Bergström, J., Ingelsson, M., & Ekmark-Lewén, S. (2022). Modeling Parkinson's disease-related symptoms in alpha-synuclein overexpressing mice. *Brain Behav*, 12(7), e2628. <https://doi.org/10.1002/brb3.2628>
- Antonini, A., Moro, E., Godeiro, C., & Reichmann, H. (2018). Medical and surgical management of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*, 33(6), 900-908. <https://doi.org/10.1002/mds.27340>
- Aono, Y., Saito, K., Kawashima, H., Watanabe, A., Kono, T., Hashizume-Takizawa, T., Okada, H., Kosuge, Y., Senpuku, H., Waddington, J. L., & Saigusa, T. (2024). Lipopolysaccharides derived from *Porphyromonas gingivalis* and *Escherichia coli*: Differential and interactive effects on novelty-induced hyperlocomotion, blood cytokine levels and TLR4-related processes. *PLoS One*, 19(6), e0292830. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292830>
- Appel-Cresswell, S., Vilarino-Guell, C., Encarnacion, M., Sherman, H., Yu, I., Shah, B., Weir, D., Thompson, C., Szu-Tu, C., Trinh, J., Aasly, J. O., Rajput, A., Rajput, A. H., Jon Stoessl, A., & Farrer, M. J. (2013). Alpha-synuclein p.H50Q, a novel pathogenic mutation for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 28(6), 811-813. <https://doi.org/10.1002/mds.25421>
- Ari, C., D'Agostino, D. P., Diamond, D. M., Kindy, M., Park, C., & Kovács, Z. (2019). Elevated Plus Maze Test Combined with Video Tracking Software to Investigate the Anxiolytic Effect of Exogenous Ketogenic Supplements. *J Vis Exp*(143). <https://doi.org/10.3791/58396>
- Ascherio, A., & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*, 15(12), 1257-1272. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30230-7)

- Athauda, D., Gulyani, S., Karnati, H. K., Li, Y., Tweedie, D., Mustapic, M., Chawla, S., Chowdhury, K., Skene, S. S., Greig, N. H., Kapogiannis, D., & Foltynie, T. (2019). Utility of Neuronal-Derived Exosomes to Examine Molecular Mechanisms That Affect Motor Function in Patients With Parkinson Disease: A Secondary Analysis of the Exenatide-PD Trial. *JAMA Neurol*, 76(4), 420-429. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4304>
- Bailey, R. M., Howard, J., Knight, J., Sahara, N., Dickson, D. W., & Lewis, J. (2014). Effects of the C57BL/6 strain background on tauopathy progression in the rTg4510 mouse model. *Mol Neurodegener*, 9, 8. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-8>
- Banati, R. B., Daniel, S. E., & Blunt, S. B. (1998). Glial pathology but absence of apoptotic nigral neurons in long-standing Parkinson's disease. *Mov Disord*, 13(2), 221-227. <https://doi.org/10.1002/mds.870130205>
- Bar-On, P., Crews, L., Koob, A. O., Mizuno, H., Adame, A., Spencer, B., & Masliah, E. (2008). Statins reduce neuronal alpha-synuclein aggregation in in vitro models of Parkinson's disease. *J Neurochem*, 105(5), 1656-1667. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05254.x>
- Batista, C. R. A., Gomes, G. F., Candelario-Jalil, E., Fiebich, B. L., & de Oliveira, A. C. P. (2019). Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation as a Bridge to Understand Neurodegeneration. *Int J Mol Sci*, 20(9). <https://doi.org/10.3390/ijms20092293>
- Betarbet, R., Sherer, T. B., MacKenzie, G., Garcia-Osuna, M., Panov, A. V., & Greenamyre, J. T. (2000). Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci*, 3(12), 1301-1306. <https://doi.org/10.1038/81834>
- Blesa, J., & Przedborski, S. (2014). Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. *Front Neuroanat*, 8, 155. <https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00155>
- Block, M. L., & Hong, J. S. (2005). Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism. *Prog Neurobiol*, 76(2), 77-98. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.06.004>
- Block, M. L., Zecca, L., & Hong, J. S. (2007). Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci*, 8(1), 57-69. <https://doi.org/10.1038/nrn2038>

- Bogunovic, M., Davé, S. H., Tilstra, J. S., Chang, D. T., Harpaz, N., Xiong, H., Mayer, L. F., & Plevy, S. E. (2007). Enteroendocrine cells express functional Toll-like receptors. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 292(6), G1770-G1783.
- Bonifati, V., Rizzu, P., Van Baren, M. J., Schaap, O., Breedveld, G. J., Krieger, E., Dekker, M. C., Squitieri, F., Ibanez, P., & Joosse, M. (2003). Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *science*, 299(5604), 256-259.
- Bose, A., & Beal, M. F. (2016). Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurochem*, 139 Suppl 1, 216-231. <https://doi.org/10.1111/jnc.13731>
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24(2), 197-211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9)
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A., Steur, E. N. J., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 24(2), 197-211.
- Broen, M. P., Leentjens, A., Hinkle, J., Moonen, A., Kuijf, M., Fischer, N., Perepezko, K., Bakker, A., & Pontone, G. (2018). Clinical markers of anxiety subtypes in Parkinson disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 31(2), 55-62.
- Brooks, A. I., Chadwick, C. A., Gelbard, H. A., Cory-Slechta, D. A., & Federoff, H. J. (1999). Paraquat elicited neurobehavioral syndrome caused by dopaminergic neuron loss. *Brain Res*, 823(1-2), 1-10. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)01192-5](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)01192-5)
- Bryant, C. D., Zhang, N. N., Sokoloff, G., Fanselow, M. S., Ennes, H. S., Palmer, A. A., & McRoberts, J. A. (2008). Behavioral differences among C57BL/6 substrains: implications for transgenic and knockout studies. *J Neurogenet*, 22(4), 315-331. <https://doi.org/10.1080/01677060802357388>
- Bülbül, M., Sinen, O., Özkan, A., Aslan, M. A., & Ağar, A. (2019). Central neuropeptide-S treatment improves neurofunctions of 6-OHDA-induced Parkinsonian rats. *Exp Neurol*, 317, 78-86. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.02.015>
- Camacho, M., Macleod, A. D., Maple-Grødem, J., Evans, J. R., Breen, D. P., Cummins, G., Wijeyekoon, R. S., Greenland, J. C., Alves, G., Tysnes, O. B., Lawson, R. A., Barker, R. A., & Williams-Gray, C. H. (2021). Early constipation predicts faster

- dementia onset in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*, 7(1), 45. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00191-w>
- Cao, S., Zhang, Q., Wang, C., Wu, H., Jiao, L., Hong, Q., & Hu, C. (2018). LPS challenge increased intestinal permeability, disrupted mitochondrial function and triggered mitophagy of piglets. *Innate Immun*, 24(4), 221-230. <https://doi.org/10.1177/1753425918769372>
- Cardinale, A., & Calabrese, V. (2023). The intricate debate on neurodegeneration and neuroinflammation in Parkinson's disease: which came first? *Neural Regen Res*, 18(1), 125-126. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.343895>
- Carregosa, D., Loncarevic-Vasiljkovic, N., Feliciano, R., Moura-Louro, D., Mendes, C. S., & Dos Santos, C. N. (2024). Locomotor and gait changes in the LPS model of neuroinflammation are correlated with inflammatory cytokines in blood and brain. *J Inflamm (Lond)*, 21(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s12950-024-00412-y>
- Castro, M., Valero, M. S., López-Tofiño, Y., López-Gómez, L., Girón, R., Martín-Fontelles, M. I., Uranga, J. A., & Abalo, R. (2023). Radiographic and histopathological study of gastrointestinal dysmotility in lipopolysaccharide-induced sepsis in the rat. *Neurogastroenterol Motil*, 35(10), e14639. <https://doi.org/10.1111/nmo.14639>
- Cersosimo, M. G., & Benarroch, E. E. (2012). Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 46(3), 559-564. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.10.014>
- Chahine, L. M., Merchant, K., Siderowf, A., Sherer, T., Tanner, C., Marek, K., & Simuni, T. (2023). Proposal for a Biologic Staging System of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 13(3), 297-309. <https://doi.org/10.3233/jpd-225111>
- Chartier-Harlin, M. C., Kachergus, J., Roumier, C., Mouroux, V., Douay, X., Lincoln, S., Levecque, C., Larvor, L., Andrieux, J., Hulihan, M., Waucquier, N., Defebvre, L., Amouyel, P., Farrer, M., & Destée, A. (2004). Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet*, 364(9440), 1167-1169. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17103-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17103-1)
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 5(3), 235-245. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70373-8)

- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. V. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 5(3), 235-245. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8)
- Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*, 8(5), 464-474. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70068-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70068-7)
- Chen, H., Zhang, S. M., Hernán, M. A., Schwarzschild, M. A., Willett, W. C., Colditz, G. A., Speizer, F. E., & Ascherio, A. (2003). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol*, 60(8), 1059-1064. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.8.1059>
- Cheng, H. C., Ulane, C. M., & Burke, R. E. (2010). Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. *Ann Neurol*, 67(6), 715-725. <https://doi.org/10.1002/ana.21995>
- Choi, I., Zhang, Y., Seegobin, S. P., Pruvost, M., Wang, Q., Purtell, K., Zhang, B., & Yue, Z. (2020). Microglia clear neuron-released α -synuclein via selective autophagy and prevent neurodegeneration. *Nat Commun*, 11(1), 1386. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15119-w>
- Collier, T. J., Redmond, D. E., Jr., Steece-Collier, K., Lipton, J. W., & Manfredsson, F. P. (2016). Is Alpha-Synuclein Loss-of-Function a Contributor to Parkinsonian Pathology? Evidence from Non-human Primates. *Front Neurosci*, 10, 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00012>
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *Jama*, 311(16), 1670-1683. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
- Corvol, J. C., & Mariani, L. L. (2018). [Therapeutic and pharmacologic perspectives in Parkinson's disease]. *Rev Prat*, 68(5), 515-519. (Perspectives thérapeutiques et pharmacologiques dans la maladie de Parkinson.)
- Couch, Y., Alvarez-Erviti, L., Sibson, N. R., Wood, M. J., & Anthony, D. C. (2011). The acute inflammatory response to intranigral α -synuclein differs significantly from intranigral lipopolysaccharide and is exacerbated by peripheral inflammation. *J Neuroinflammation*, 8, 166. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-166>
- Cui, C., Shi, Y., Hong, H., Zhou, Y., Qiao, C., Zhao, L., Jia, X., Zhao, W., & Shen, Y. (2023). 5-HT4 Receptor is Protective for MPTP-induced Parkinson's Disease Mice Via Altering Gastrointestinal Motility or Gut Microbiota. *J Neuroimmune Pharmacol*, 18(4), 610-627. <https://doi.org/10.1007/s11481-023-10085-8>

- Dal Ben, M., Bongiovanni, R., Tuniz, S., Fioriti, E., Tiribelli, C., Moretti, R., & Gazzin, S. (2019). Earliest Mechanisms of Dopaminergic Neurons Sufferance in a Novel Slow Progressing Ex Vivo Model of Parkinson Disease in Rat Organotypic Cultures of Substantia Nigra. *Int J Mol Sci*, 20(9). <https://doi.org/10.3390/ijms20092224>
- Dauer, W., & Przedborski, S. (2003). Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 39(6), 889-909. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00568-3](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00568-3)
- De Miranda, B. R., Goldman, S. M., Miller, G. W., Greenamyre, J. T., & Dorsey, E. R. (2022). Preventing Parkinson's Disease: An Environmental Agenda. *J Parkinsons Dis*, 12(1), 45-68. <https://doi.org/10.3233/jpd-212922>
- Del Tredici, K., & Braak, H. (2016). Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of α -synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 42(1), 33-50. <https://doi.org/10.1111/nan.12298>
- Deleidi, M., & Gasser, T. (2013). The role of inflammation in sporadic and familial Parkinson's disease. *Cell Mol Life Sci*, 70(22), 4259-4273. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1352-y>
- Deng, I., & Bobrovskaya, L. (2022). Lipopolysaccharide mouse models for Parkinson's disease research: a critical appraisal. *Neural Regeneration Research*, 17(11), 2413-2417. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.331866>
- Deng, I., Corrigan, F., Zhai, G., Zhou, X. F., & Bobrovskaya, L. (2020). Lipopolysaccharide animal models of Parkinson's disease: Recent progress and relevance to clinical disease. *Brain Behav Immun Health*, 4, 100060. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100060>
- Deng, I., Wiese, M. D., Zhou, X. F., & Bobrovskaya, L. (2021). The efficacy of systemic administration of lipopolysaccharide in modelling pre-motor Parkinson's disease in C57BL/6 mice. *Neurotoxicology*, 85, 254-264. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.05.015>
- Di Maio, R., Barrett, P. J., Hoffman, E. K., Barrett, C. W., Zharikov, A., Borah, A., Hu, X., McCoy, J., Chu, C. T., & Burton, E. A. (2016). α -Synuclein binds to TOM20 and inhibits mitochondrial protein import in Parkinson's disease. *Science translational medicine*, 8(342), 342ra378-342ra378.
- DiSabato, D. J., Quan, N., & Godbout, J. P. (2016). Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem*, 139 Suppl 2(Suppl 2), 136-153. <https://doi.org/10.1111/jnc.13607>

- Dobkin, R. D., & Interian, A. (2019). Improved understanding, detection, and management of neuropsychiatric complications: essential components to the optimal treatment of Parkinson's disease. *Int Psychogeriatr*, 31(1), 1-4. <https://doi.org/10.1017/s1041610219000048>
- Doty, R. L. (2012). Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 8(6), 329-339. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.80>
- Dubois, B., & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol*, 244(1), 2-8. <https://doi.org/10.1007/pl00007725>
- Duffy, M. F., Collier, T. J., Patterson, J. R., Kemp, C. J., Luk, K. C., Tansey, M. G., Paumier, K. L., Kanaan, N. M., Fischer, D. L., & Polinski, N. K. (2018). Lewy body-like alpha-synuclein inclusions trigger reactive microgliosis prior to nigral degeneration. *Journal of neuroinflammation*, 15, 1-18.
- Duty, S., & Jenner, P. (2011). Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *Br J Pharmacol*, 164(4), 1357-1391. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01426.x>
- Ebada, M. A., Alkanj, S., Ebada, M., Abdelkarim, A. H., Diab, A., Aziz, M. A. E., Soliman, A. M., Fayed, N., Bahbah, E. I., & Negida, A. (2019). Safety and Efficacy of Levetiracetam for the Management of Levodopa- Induced Dyskinesia in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 18(4), 317-325. <https://doi.org/10.2174/1871527318666190314101314>
- Eliezer, D., Kutluay, E., Bussell, R., Jr., & Browne, G. (2001). Conformational properties of alpha-synuclein in its free and lipid-associated states. *J Mol Biol*, 307(4), 1061-1073. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2001.4538>
- Espay, A. J., & McFarthing, K. (2023). Alpha-synuclein and the Parkinson's disease drug pipeline. *Parkinsonism Relat Disord*, 111, 105432. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105432>
- Evans, E. W., Gilks, W. P., Simon, J., van der Brug, M., & de Munain, A. L. (2004). Cloning of the Gene Containing Mutations that Cause PARK8-Linked Parkinson's Disease. *Neuron*, 44, 595-600.
- Farhana, A., & Khan, Y. S. (2025). Biochemistry, Lipopolysaccharide. In *StatPearls*. StatPearls Publishing

- Farrow, S. L., Gokuladhas, S., Schierding, W., Pudjihartono, M., Perry, J. K., Cooper, A. A., & O'Sullivan, J. M. (2024). Identification of 27 allele-specific regulatory variants in Parkinson's disease using a massively parallel reporter assay. *NPJ Parkinsons Dis*, 10(1), 44. <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00659-5>
- Fasano, A., Visanji, N. P., Liu, L. W., Lang, A. E., & Pfeiffer, R. F. (2015). Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 14(6), 625-639. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00007-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00007-1)
- Fellner, L., Irschick, R., Schanda, K., Reindl, M., Klimaschewski, L., Poewe, W., Wenning, G. K., & Stefanova, N. (2013). Toll-like receptor 4 is required for α -synuclein dependent activation of microglia and astroglia. *Glia*, 61(3), 349-360. <https://doi.org/10.1002/glia.22437>
- Forsyth, C. B., Shannon, K. M., Kordower, J. H., Voigt, R. M., Shaikh, M., Jaglin, J. A., Estes, J. D., Dodiya, H. B., & Keshavarzian, A. (2011). Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa α -synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One*, 6(12), e28032. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028032>
- Fu, R.-G., Wang, Y., Yuan, H.-Z., Zhou, J.-P., Wang, L., Liu, X.-D., Ma, F., & Zhang, J. (2011). Effects of Chronic Renal Failure on Gastrointestinal Motility: A Study on the Changes of Gastric Emptying, Small Intestinal Transit, Interdigestive Myoelectric Complex, and Fecal Water Content. *Renal Failure*, 33(6), 615-621. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.581404>
- Gao, H. M., & Hong, J. S. (2008). Why neurodegenerative diseases are progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression. *Trends Immunol*, 29(8), 357-365. <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.05.002>
- Gao, H. M., Jiang, J., Wilson, B., Zhang, W., Hong, J. S., & Liu, B. (2002). Microglial activation-mediated delayed and progressive degeneration of rat nigral dopaminergic neurons: relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem*, 81(6), 1285-1297. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.00928.x>
- Gao, H. M., Zhang, F., Zhou, H., Kam, W., Wilson, B., & Hong, J. S. (2011). Neuroinflammation and α -synuclein dysfunction potentiate each other, driving chronic progression of neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*, 119(6), 807-814. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003013>

- Gao, X., Chen, H., Schwarzschild, M. A., & Ascherio, A. (2011). Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology*, 76(10), 863-869. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820f2d79>
- Garris, P. A. (2010). Advancing neurochemical monitoring. *Nat Methods*, 7(2), 106-108. <https://doi.org/10.1038/nmeth0210-106>
- Gaspar, L., Bartman, S., Coppotelli, G., & Ross, J. M. (2023). Effect of apparatus characteristics on anxiety-like behavior in young adult and old mice of both sexes assessed by the elevated plus maze assay. *Front Behav Neurosci*, 17, 1182661. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1182661>
- Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. (2018). *Lancet Neurol*, 17(11), 939-953. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30295-3)
- Godbout, J. P., Moreau, M., Lestage, J., Chen, J., Sparkman, N. L., Connor, J. O., Castanon, N., Kelley, K. W., Dantzer, R., & Johnson, R. W. (2008). Aging Exacerbates Depressive-like Behavior in Mice in Response to Activation of the Peripheral Innate Immune System. *Neuropsychopharmacology*, 33(10), 2341-2351. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301649>
- Goldenberg, M. M. (2008). Medical management of Parkinson's disease. *P t*, 33(10), 590-606.
- Goldstein, D. S., Holmes, C., Sato, T., Bernson, M., Mizrahi, N., Imrich, R., Carmona, G., Sharabi, Y., & Vortmeyer, A. O. (2008). Central dopamine deficiency in pure autonomic failure. *Clin Auton Res*, 18(2), 58-65. <https://doi.org/10.1007/s10286-008-0457-0>
- Gonçalves, S., & Outeiro, T. F. (2013). Assessing the subcellular dynamics of alpha-synuclein using photoactivation microscopy. *Mol Neurobiol*, 47(3), 1081-1092. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8406-x>
- Gordon, R., Albornoz, E. A., Christie, D. C., Langley, M. R., Kumar, V., Mantovani, S., Robertson, A. A. B., Butler, M. S., Rowe, D. B., O'Neill, L. A., Kanthasamy, A. G., Schroder, K., Cooper, M. A., & Woodruff, T. M. (2018). Inflammasome inhibition prevents α -synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in mice. *Sci Transl Med*, 10(465). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4066>
- Grace, J., Mendelsohn, A., & Friedman, J. H. (2007). A comparison of fatigue measures in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 13(7), 443-445. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.09.001>

- Greenamyre, J. T., Betarbet, R., & Sherer, T. B. (2003). The rotenone model of Parkinson's disease: genes, environment and mitochondria. *Parkinsonism Relat Disord*, 9 Suppl 2, S59-64. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(03\)00023-3](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(03)00023-3)
- Group, P. M. C. (2014). Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *The Lancet*, 384(9949), 1196-1205.
- Gundersen, V. (2020). Parkinson's Disease: Can Targeting Inflammation Be an Effective Neuroprotective Strategy? *Front Neurosci*, 14, 580311. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.580311>
- Hamilton, A. M., Krout, I. N., White, A. C., & Sampson, T. R. (2024). Microbiome-based therapeutics for Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*, 21(6), e00462. <https://doi.org/10.1016/j.neurot.2024.e00462>
- Han, J. W., Ahn, Y. D., Kim, W. S., Shin, C. M., Jeong, S. J., Song, Y. S., Bae, Y. J., & Kim, J. M. (2018). Psychiatric Manifestation in Patients with Parkinson's Disease. *J Korean Med Sci*, 33(47), e300. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e300>
- Harms, A. S., Ferreira, S. A., & Romero-Ramos, M. (2021). Periphery and brain, innate and adaptive immunity in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 141(4), 527-545. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02268-5>
- Hartley, A., Stone, J. M., Heron, C., Cooper, J. M., & Schapira, A. H. (1994). Complex I inhibitors induce dose-dependent apoptosis in PC12 cells: relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem*, 63(5), 1987-1990. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1994.63051987.x>
- He, X., Chen, M., Fan, Y., Wu, B., & Dong, Z. (2025). TFE3-mediated neuroprotection: Clearance of aggregated α -synuclein and accumulated mitochondria in the AAV- α -synuclein model of Parkinson's disease. *Genes & Diseases*, 12(2), 101429. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.gendis.2024.101429>
- Henchcliffe, C., & Beal, M. F. (2008). Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nat Clin Pract Neurol*, 4(11), 600-609. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0924>
- Hilton, D., Stephens, M., Kirk, L., Edwards, P., Potter, R., Zajicek, J., Broughton, E., Hagan, H., & Carroll, C. (2014). Accumulation of α -synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica*, 127(2), 235-241. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1214-6>

- Hinkle, J. T., Perepezko, K., Gonzalez, L. L., Mills, K. A., & Pontone, G. M. (2021). Apathy and Anxiety in De Novo Parkinson's Disease Predict the Severity of Motor Complications. *Mov Disord Clin Pract*, 8(1), 76-84. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13117>
- Hirsch, E. C., & Hunot, S. (2009). Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol*, 8(4), 382-397. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70062-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70062-6)
- Hirsch, E. C., & Standaert, D. G. (2021). Ten Unsolved Questions About Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 36(1), 16-24. <https://doi.org/10.1002/mds.28075>
- Hou, X. O., Tu, H. Y., Qian, H. C., Li, Q., Yang, Y. P., Xu, G. Q., Wang, F., Liu, C. F., Wang, Y. L., & Hu, L. F. (2021). AMPK S-sulfuration contributes to H(2)S donors-induced AMPK phosphorylation and autophagy activation in dopaminergic cells. *Neurochem Int*, 150, 105187. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105187>
- Huo, J., Cui, Q., Yang, W., & Guo, W. (2018). LPS induces dopamine depletion and iron accumulation in substantia nigra in rat models of Parkinson's disease. *Int J Clin Exp Pathol*, 11(10), 4942-4949.
- Inoue, T., Maekawa, H., & Inagi, R. (2019). Organelle crosstalk in the kidney. *Kidney Int*, 95(6), 1318-1325. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.035>
- Isik, S., Yeman Kiyak, B., Akbayir, R., Seyhali, R., & Arpaci, T. (2023). Microglia Mediated Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Cells*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/cells12071012>
- Isobe, C., Abe, T., & Terayama, Y. (2010). Levels of reduced and oxidized coenzyme Q-10 and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of patients with living Parkinson's disease demonstrate that mitochondrial oxidative damage and/or oxidative DNA damage contributes to the neurodegenerative process. *Neurosci Lett*, 469(1), 159-163. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.11.065>
- Jankovic, J., & Tan, E. K. (2020). Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 91(8), 795-808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>
- Jewell, S., Herath, A. M., & Gordon, R. (2022). Inflammasome Activation in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 12(s1), S113-s128. <https://doi.org/10.3233/jpd-223338>

- Jiménez-Jiménez, F. J., Alonso-Navarro, H., García-Martín, E., & Agúndez, J. A. G. (2022). Coenzyme Q10 and Parkinsonian Syndromes: A Systematic Review. *J Pers Med*, 12(6). <https://doi.org/10.3390/jpm12060975>
- Jones, D. P. (2008). Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*, 295(4), C849-868. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00283.2008>
- Jones, J. D., Dominguez, B., Bunch, J., Uribe, C., Valenzuela, Y., & Jacobs, J. P. (2021). A bidirectional relationship between anxiety, depression and gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Clin Park Relat Disord*, 5, 100104. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2021.100104>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet*, 386(9996), 896-912. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61393-3)
- Kaur, G., Tiwari, P., Singla, S., Panghal, A., & Jena, G. (2025). The intervention of NLRP3 inflammasome inhibitor: oridonin against azoxymethane and dextran sulfate sodium-induced colitis-associated colorectal cancer in male BALB/c mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00210-025-03871-z>
- Kawai, T., & Akira, S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature immunology*, 11(5), 373-384.
- Khatrri, D. K., Choudhary, M., Sood, A., & Singh, S. B. (2020). Anxiety: An ignored aspect of Parkinson's disease lacking attention. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131, 110776.
- Khoo, T. K., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Coleman, S., O'Brien, J. T., Brooks, D. J., Barker, R. A., & Burn, D. J. (2013). The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*, 80(3), 276-281.
- Kim, C., Ho, D. H., Suk, J. E., You, S., Michael, S., Kang, J., Joong Lee, S., Masliah, E., Hwang, D., Lee, H. J., & Lee, S. J. (2013). Neuron-released oligomeric α -synuclein is an endogenous agonist of TLR2 for paracrine activation of microglia. *Nat Commun*, 4, 1562. <https://doi.org/10.1038/ncomms2534>
- Kim, Y. S., & Joh, T. H. (2006). Microglia, major player in the brain inflammation: their roles in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Exp Mol Med*, 38(4), 333-347. <https://doi.org/10.1038/emmm.2006.40>
- Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S., Yokochi, M., Mizuno, Y., & Shimizu, N. (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *nature*, 392(6676), 605-608.

- Klionsky, D. J., Abdel-Aziz, A. K., Abdelfatah, S., Abdellatif, M., Abdoli, A., Abel, S., Abeliovich, H., Abildgaard, M. H., Abudu, Y. P., Acevedo-Arozena, A., Adamopoulos, I. E., Adeli, K., Adolph, T. E., Adornetto, A., Aflaki, E., Agam, G., Agarwal, A., Aggarwal, B. B., Agnello, M.,...Tong, C. K. (2021). Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)(1). *Autophagy*, 17(1), 1-382. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1797280>
- Klionsky, D. J., Petroni, G., Amaravadi, R. K., Baehrecke, E. H., Ballabio, A., Boya, P., Bravo-San Pedro, J. M., Cadwell, K., Cecconi, F., Choi, A. M. K., Choi, M. E., Chu, C. T., Codogno, P., Colombo, M. I., Cuervo, A. M., Deretic, V., Dikic, I., Elazar, Z., Eskelinen, E. L.,...Pietrocola, F. (2021). Autophagy in major human diseases. *Embo j*, 40(19), e108863. <https://doi.org/10.15252/emboj.2021108863>
- Koay, M. A., Gao, X., Washington, M. K., Parman, K. S., Sadikot, R. T., Blackwell, T. S., & Christman, J. W. (2002). Macrophages are necessary for maximal nuclear factor-kappa B activation in response to endotoxin. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 26(5), 572-578. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.26.5.4748>
- Kouli, A., Torsney, K. M., & Kuan, W. L. (2018). Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In T. B. Stoker & J. C. Greenland (Eds.), *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Codon Publications
- Copyright: The Authors.
<https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1>
- Kraeuter, A. K., Guest, P. C., & Sarnyai, Z. (2019). The Open Field Test for Measuring Locomotor Activity and Anxiety-Like Behavior. *Methods Mol Biol*, 1916, 99-103. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_9
- Krashia, P., Cordella, A., Nobili, A., La Barbera, L., Federici, M., Leuti, A., Campanelli, F., Natale, G., Marino, G., Calabrese, V., Vedele, F., Ghiglieri, V., Picconi, B., Di Lazzaro, G., Schirinzi, T., Sancesario, G., Casadei, N., Riess, O., Bernardini, S.,...Mercuri, N. B. (2019). Blunting neuroinflammation with resolvin D1 prevents early pathology in a rat model of Parkinson's disease. *Nat Commun*, 10(1), 3945. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11928-w>
- Krüger, R., Kuhn, W., Müller, T., Voitalla, D., Graeber, M., Kösel, S., Przuntek, H., Epplen, J. T., Schöls, L., & Riess, O. (1998). Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet*, 18(2), 106-108. <https://doi.org/10.1038/ng0298-106>

- Lang, A. E., & Espay, A. J. (2018). Disease Modification in Parkinson's Disease: Current Approaches, Challenges, and Future Considerations. *Mov Disord*, 33(5), 660-677. <https://doi.org/10.1002/mds.27360>
- Langston, J. W., Ballard, P., Tetrud, J. W., & Irwin, I. (1983). Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*, 219(4587), 979-980. <https://doi.org/10.1126/science.6823561>
- Lashuel, H. A., Overk, C. R., Oueslati, A., & Masliah, E. (2013). The many faces of α -synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target. *Nat Rev Neurosci*, 14(1), 38-48. <https://doi.org/10.1038/nrn3406>
- Lavedan, C. (1998). The synuclein family. *Genome Res*, 8(9), 871-880. <https://doi.org/10.1101/gr.8.9.871>
- Lee, E., Hwang, I., Park, S., Hong, S., Hwang, B., Cho, Y., Son, J., & Yu, J. W. (2019). MPTP-driven NLRP3 inflammasome activation in microglia plays a central role in dopaminergic neurodegeneration. *Cell Death Differ*, 26(2), 213-228. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0124-5>
- Lesage, S., Anheim, M., Letournel, F., Bousset, L., Honoré, A., Rozas, N., Pieri, L., Madiona, K., Dürr, A., Melki, R., Verny, C., & Brice, A. (2013). G51D α -synuclein mutation causes a novel parkinsonian-pyramidal syndrome. *Ann Neurol*, 73(4), 459-471. <https://doi.org/10.1002/ana.23894>
- Li, C., Wang, Q., Shen, S., Wei, X., & Li, G. (2018). Oridonin inhibits VEGF-A-associated angiogenesis and epithelial-mesenchymal transition of breast cancer in vitro and in vivo. *Oncology Letters*, 16(2), 2289-2298.
- Li, C., Zhu, Y., Wu, Y., Fu, M., Wu, Y., Wu, Y., Qiu, Y., Zhang, H., & Ding, M. (2021). Oridonin Alleviates LPS-Induced Depression by Inhibiting NLRP3 Inflammasome via Activation of Autophagy. *Front Med (Lausanne)*, 8, 813047. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.813047>
- Li, C. Y., Wang, E. Q., Cheng, Y., & Bao, J. K. (2011). Oridonin: An active diterpenoid targeting cell cycle arrest, apoptotic and autophagic pathways for cancer therapeutics. *Int J Biochem Cell Biol*, 43(5), 701-704. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2011.01.020>
- Li, G., Sun, S., Cao, X., Zhong, J., & Tong, E. (2004). LPS-induced degeneration of dopaminergic neurons of substantia nigra in rats. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 24(1), 83-86. <https://doi.org/10.1007/bf02830714>

- Li, L., Cheng, S. Q., Guo, W., Cai, Z. Y., Sun, Y. Q., Huang, X. X., Yang, J., Ji, J., Chen, Y. Y., Dong, Y. F., Cheng, H., & Sun, X. L. (2021). Oridonin prevents oxidative stress-induced endothelial injury via promoting Nrf-2 pathway in ischaemic stroke. *J Cell Mol Med*, 25(20), 9753-9766. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16923>
- Li, X., Zhang, C. T., Ma, W., Xie, X., & Huang, Q. (2021). Oridonin: A Review of Its Pharmacology, Pharmacokinetics and Toxicity. *Front Pharmacol*, 12, 645824. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.645824>
- Li, Y., Li, N., Shi, J., Ahmed, T., Liu, H., Guo, J., Tang, W., Guo, Y., & Zhang, Q. (2019). Involvement of Glutathione Depletion in Selective Cytotoxicity of Oridonin to p53-Mutant Esophageal Squamous Carcinoma Cells. *Front Oncol*, 9, 1525. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01525>
- Li, Y., Xia, Y., Yin, S., Wan, F., Hu, J., Kou, L., Sun, Y., Wu, J., Zhou, Q., Huang, J., Xiong, N., & Wang, T. (2021). Targeting Microglial α -Synuclein/TLRs/NF-kappaB/NLRP3 Inflammasome Axis in Parkinson's Disease. *Front Immunol*, 12, 719807. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.719807>
- Liang, L., Wang, H., Hu, Y., Bian, H., Xiao, L., & Wang, G. (2022). Oridonin relieves depressive-like behaviors by inhibiting neuroinflammation and autophagy impairment in rats subjected to chronic unpredictable mild stress. *Phytother Res*, 36(8), 3335-3351. <https://doi.org/10.1002/ptr.7518>
- Liang, L., Zheng, Y., Xie, Y., Xiao, L., & Wang, G. (2021). Oridonin ameliorates insulin resistance partially through inhibition of inflammatory response in rats subjected to chronic unpredictable mild stress. *Int Immunopharmacol*, 91, 107298. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107298>
- Liang, Y. C., Liu, H. J., Chen, S. H., Chen, C. C., Chou, L. S., & Tsai, L. H. (2005). Effect of lipopolysaccharide on diarrhea and gastrointestinal transit in mice: roles of nitric oxide and prostaglandin E2. *World J Gastroenterol*, 11(3), 357-361. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i3.357>
- Lin, K. H., Li, C. Y., Hsu, Y. M., Tsai, C. H., Tsai, F. J., Tang, C. H., Yang, J. S., Wang, Z. H., & Yin, M. C. (2019). Oridonin, A natural diterpenoid, protected NGF-differentiated PC12 cells against MPP(+)- and kainic acid-induced injury. *Food Chem Toxicol*, 133, 110765. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110765>
- Liso Navarro, A. A., Sikoglu, E. M., Heinze, C. R., Rogan, R. C., Russell, V. A., King, J. A., & Moore, C. M. (2014). Effect of diet on brain metabolites and behavior in

- spontaneously hypertensive rats. *Behav Brain Res*, 270, 240-247. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.05.013>
- Liu, P., & Du, J. (2020). Oridonin is an antidepressant molecule working through the PPAR- γ /AMPA receptor signaling pathway. *Biochem Pharmacol*, 180, 114136. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114136>
- Ludtmann, M. H. R., Angelova, P. R., Horrocks, M. H., Choi, M. L., Rodrigues, M., Baev, A. Y., Berezhnov, A. V., Yao, Z., Little, D., Banushi, B., Al-Menhali, A. S., Ranasinghe, R. T., Whiten, D. R., Yapom, R., Dolt, K. S., Devine, M. J., Gissen, P., Kunath, T., Jaganjac, M.,...Gandhi, S. (2018). α -synuclein oligomers interact with ATP synthase and open the permeability transition pore in Parkinson's disease. *Nat Commun*, 9(1), 2293. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04422-2>
- Luk, K. C., Song, C., O'Brien, P., Stieber, A., Branch, J. R., Brunden, K. R., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. (2009). Exogenous alpha-synuclein fibrils seed the formation of Lewy body-like intracellular inclusions in cultured cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(47), 20051-20056. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908005106>
- Macías-García, P., Rashid-López, R., Cruz-Gómez Á, J., Lozano-Soto, E., Sanmartino, F., Espinosa-Rosso, R., & González-Rosa, J. J. (2022). Neuropsychiatric Symptoms in Clinically Defined Parkinson's Disease: An Updated Review of Literature. *Behav Neurol*, 2022, 1213393. <https://doi.org/10.1155/2022/1213393>
- MacMahon Copas, A. N., McComish, S. F., Fletcher, J. M., & Caldwell, M. A. (2021). The Pathogenesis of Parkinson's Disease: A Complex Interplay Between Astrocytes, Microglia, and T Lymphocytes? *Front Neurol*, 12, 666737. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.666737>
- Mahnoor, Jahan, S., Elahi, L., Zakria, M., Rabia, Ikram, M., & Ullah, N. (2025). Alpha-Linolenic Acid for Mitigating Neuroinflammation and Dopaminergic Neuronal Loss in Parkinson's Disease: Insights From In Vivo and In Silico Studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 52(6), e70043. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.70043>
- Manning-Bog, A. B., McCormack, A. L., Li, J., Uversky, V. N., Fink, A. L., & Di Monte, D. A. (2002). The herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of alpha-synuclein in mice: paraquat and alpha-synuclein. *J Biol Chem*, 277(3), 1641-1644. <https://doi.org/10.1074/jbc.C100560200>

- Maroteaux, L., Campanelli, J. T., & Scheller, R. H. (1988). Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J Neurosci*, 8(8), 2804-2815. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.08-08-02804.1988>
- Maroteaux, L., & Scheller, R. H. (1991). The rat brain synucleins; family of proteins transiently associated with neuronal membrane. *Brain Res Mol Brain Res*, 11(3-4), 335-343. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(91\)90043-w](https://doi.org/10.1016/0169-328x(91)90043-w)
- Martinez, T. N., & Greenamyre, J. T. (2012). Toxin models of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal*, 16(9), 920-934. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4033>
- McCarron, S. T., & Chambers, J. J. (2015). Modular chemical probes for visualizing and tracking endogenous ion channels. *Neuropharmacology*, 98, 41-47. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.03.033>
- McCormack, A. L., Thiruchelvam, M., Manning-Bog, A. B., Thiffault, C., Langston, J. W., Cory-Slechta, D. A., & Di Monte, D. A. (2002). Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiol Dis*, 10(2), 119-127. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2002.0507>
- McLean, P. J., Ribich, S., & Hyman, B. T. (2000). Subcellular localization of alpha-synuclein in primary neuronal cultures: effect of missense mutations. *J Neural Transm Suppl*(58), 53-63. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6284-2_5
- Meade, R. M., Fairlie, D. P., & Mason, J. M. (2019). Alpha-synuclein structure and Parkinson's disease - lessons and emerging principles. *Mol Neurodegener*, 14(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0329-1>
- Meredith, G. E., & Rademacher, D. J. (2011). MPTP mouse models of Parkinson's disease: an update. *J Parkinsons Dis*, 1(1), 19-33. <https://doi.org/10.3233/jpd-2011-11023>
- Miletić, J., Drakulić, D., Pejić, S., Petković, M., Ilić, T. V., Miljković, M., Stefanović, A., Prostran, M., & Stojanov, M. (2018). Prooxidant-antioxidant balance, advanced oxidation protein products and lipid peroxidation in Serbian patients with Parkinson's disease. *Int J Neurosci*, 128(7), 600-607. <https://doi.org/10.1080/00207454.2017.1403916>
- Miller, S. I., Ernst, R. K., & Bader, M. W. (2005). LPS, TLR4 and infectious disease diversity. *Nature Reviews Microbiology*, 3(1), 36-46.

- Moon, H. E., & Paek, S. H. (2015). Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol*, 24(2), 103-116. <https://doi.org/10.5607/en.2015.24.2.103>
- Moradi Vastegani, S., Nasrolahi, A., Ghaderi, S., Belali, R., Rashno, M., Farzaneh, M., & Khoshnam, S. E. (2023). Mitochondrial Dysfunction and Parkinson's Disease: Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Neurochem Res*, 48(8), 2285-2308. <https://doi.org/10.1007/s11064-023-03904-0>
- Mori, F., Tanji, K., Yoshimoto, M., Takahashi, H., & Wakabayashi, K. (2002). Immunohistochemical comparison of alpha- and beta-synuclein in adult rat central nervous system. *Brain Res*, 941(1-2), 118-126. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)02643-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)02643-4)
- Murueta-Goyena, A., Andikoetxea, A., Gómez-Esteban, J. C., & Gabilondo, I. (2019). Contribution of the GABAergic System to Non-Motor Manifestations in Premotor and Early Stages of Parkinson's Disease. *Front Pharmacol*, 10, 1294. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01294>
- Muta, T., & Takeshige, K. (2001). Essential roles of CD14 and lipopolysaccharide-binding protein for activation of toll-like receptor (TLR)2 as well as TLR4 Reconstitution of TLR2- and TLR4-activation by distinguishable ligands in LPS preparations. *Eur J Biochem*, 268(16), 4580-4589. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2001.02385.x>
- Niehaus, I., & Lange, J. H. (2003). Endotoxin: is it an environmental factor in the cause of Parkinson's disease? *Occup Environ Med*, 60(5), 378. <https://doi.org/10.1136/oem.60.5.378>
- Nielsen, J., Lauritsen, J., Pedersen, J. N., Nowak, J. S., Bendtsen, M. K., Kleijwegt, G., Lusser, K., Pitarch, L. C., Moreno, J. V., & Schneider, M. M. (2024). Molecular properties and diagnostic potential of monoclonal antibodies targeting cytotoxic α -synuclein oligomers. *npj Parkinson's Disease*, 10(1), 139.
- Nord, M. (2017). *Levodopa pharmacokinetics -from stomach to brain : a study on patients with Parkinson's disease*. Linköping University Electronic Press. <https://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4845291>
- O'Connor, J. C., Lawson, M. A., André, C., Moreau, M., Lestage, J., Castanon, N., Kelley, K. W., & Dantzer, R. (2009). Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatry*, 14(5), 511-522. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002148>

- Olanow, C. W., & Stocchi, F. (2018). Levodopa: A new look at an old friend. *Mov Disord*, 33(6), 859-866. <https://doi.org/10.1002/mds.27216>
- Ozkan, A., Parlak, H., Sinen, O., Bulbul, M., Aydin Aslan, M., & Agar, A. (2025). Adropin exerts neuroprotection in an experimental rat model of Parkinson's disease. *Iran J Basic Med Sci*, 28(6), 790-798. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2025.82498.17830>
- Pagano, G., Taylor, K. I., Anzures-Cabrera, J., Marchesi, M., Simuni, T., Marek, K., Postuma, R. B., Pavese, N., Stocchi, F., Azulay, J. P., Mollenhauer, B., López-Manzanares, L., Russell, D. S., Boyd, J. T., Nicholas, A. P., Luquin, M. R., Hauser, R. A., Gasser, T., Poewe, W.,...Bonni, A. (2022). Trial of Prasinezumab in Early-Stage Parkinson's Disease. *N Engl J Med*, 387(5), 421-432. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202867>
- Pajares, M., A, I. R., Manda, G., Boscá, L., & Cuadrado, A. (2020). Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*, 9(7). <https://doi.org/10.3390/cells9071687>
- Palfi, S., Gurruchaga, J. M., Lepetit, H., Howard, K., Ralph, G. S., Mason, S., Gouello, G., Domenech, P., Buttery, P. C., Hantraye, P., Tuckwell, N. J., Barker, R. A., & Mitrophanous, K. A. (2018). Long-Term Follow-Up of a Phase I/II Study of ProSavin, a Lentiviral Vector Gene Therapy for Parkinson's Disease. *Hum Gene Ther Clin Dev*, 29(3), 148-155. <https://doi.org/10.1089/humc.2018.081>
- Park, G. H., Park, J. H., & Chung, K. C. (2021). Precise control of mitophagy through ubiquitin proteasome system and deubiquitin proteases and their dysfunction in Parkinson's disease. *BMB Rep*, 54(12), 592-600. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2021.54.12.107>
- Parlak, H., Ozkan, A., Sinen, O., Bulbul, M., Aslan, M. A., & Agar, A. (2022). Adropin increases with swimming exercise and exerts a protective effect on the brain of aged rats. *Exp Gerontol*, 169, 111972. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.111972>
- Pasanen, P., Myllykangas, L., Siitonen, M., Raunio, A., Kaakkola, S., Lyytinen, J., Tienari, P. J., Pöyhönen, M., & Paetau, A. (2014). Novel α -synuclein mutation A53E associated with atypical multiple system atrophy and Parkinson's disease-type pathology. *Neurobiol Aging*, 35(9), 2180.e2181-2185. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.024>

- Passaro, A. P., Lebos, A. L., Yao, Y., & Stice, S. L. (2021). Immune Response in Neurological Pathology: Emerging Role of Central and Peripheral Immune Crosstalk. *Front Immunol*, 12, 676621. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676621>
- Paul, B. D., Snyder, S. H., & Bohr, V. A. (2021). Signaling by cGAS-STING in Neurodegeneration, Neuroinflammation, and Aging. *Trends Neurosci*, 44(2), 83-96. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.10.008>
- Pei, C.-S., Hou, X.-O., Ma, Z.-Y., Tu, H.-Y., Qian, H.-C., Li, Y., Li, K., Liu, C.-F., Ouyang, L., Liu, J.-Y., & Hu, L.-F. (2024). α -Synuclein disrupts microglial autophagy through STAT1-dependent suppression of Ulk1 transcription. *Journal of neuroinflammation*, 21(1), 275. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03268-4>
- Pelgrim, C. E., Wang, L., Peralta Marzal, L. N., Korver, S., van Ark, I., Leusink-Muis, T., Braber, S., Folkerts, G., Garssen, J., van Helvoort, A., & Kraneveld, A. D. (2022). Increased exploration and hyperlocomotion in a cigarette smoke and LPS-induced murine model of COPD: linking pulmonary and systemic inflammation with the brain. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 323(3), L251-L265. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00485.2021>
- Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., & Briley, M. (1985). Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*, 14(3), 149-167. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(85\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0165-0270(85)90031-7)
- Peng, M., Zhang, X., Yang, L., & Liu, B. (2025). The anti-inflammatory effects of oridonin in resisting esophageal cancer. *Front Oncol*, 15, 1585057. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1585057>
- Percário, S., da Silva Barbosa, A., Varela, E. L. P., Gomes, A. R. Q., Ferreira, M. E. S., de Nazaré Araújo Moreira, T., & Dolabela, M. F. (2020). Oxidative Stress in Parkinson's Disease: Potential Benefits of Antioxidant Supplementation. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2360872. <https://doi.org/10.1155/2020/2360872>
- Petit-Demouliere, B., Chenu, F., & Bourin, M. (2005). Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacology (Berl)*, 177(3), 245-255. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-2048-7>
- Pfeiffer, R. F. (2011). Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 17(1), 10-15. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.08.003>

- Pisoschi, A. M., & Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*, 97, 55-74. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>
- Poewe, W. (2008). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 15 Suppl 1, 14-20. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A. E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., & Boyer, R. (1997). Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *science*, 276(5321), 2045-2047.
- Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., Stenroos, E. S., Chandrasekharappa, S., Athanassiadou, A., Papapetropoulos, T., Johnson, W. G., Lazzarini, A. M., Duvoisin, R. C., Di Iorio, G., Golbe, L. I., & Nussbaum, R. L. (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *science*, 276(5321), 2045-2047. <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2045>
- Pontone, G. M., Perepezko, K. M., Hinkle, J. T., Gallo, J. J., Grill, S., Leoutsakos, J.-M., Mills, K. A., Weiss, H. D., & Mari, Z. (2022). 'Anxious fluctuators' a subgroup of Parkinson's disease with high anxiety and problematic on-off fluctuations. *Parkinsonism & related disorders*, 105, 62-68.
- Postuma, R. (2012). Dreaming in dementia--REM sleep behavior disorder and synucleinopathy. *Mov Disord*, 27(1), 6-7. <https://doi.org/10.1002/mds.24047>
- Postuma, R. B., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D. J., Hawkes, C. H., Oertel, W., & Ziemssen, T. (2012). Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27(5), 617-626. <https://doi.org/10.1002/mds.24996>
- Postuma, R. B., & Berg, D. (2019). Prodromal Parkinson's Disease: The Decade Past, the Decade to Come. *Mov Disord*, 34(5), 665-675. <https://doi.org/10.1002/mds.27670>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois,

- B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30(12), 1591-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Proukakis, C., Dudzik, C. G., Brier, T., MacKay, D. S., Cooper, J. M., Millhauser, G. L., Houlden, H., & Schapira, A. H. (2013). A novel α -synuclein missense mutation in Parkinson disease. *Neurology*, 80(11), 1062-1064. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828727ba>
- Qian, L., Flood, P. M., & Hong, J. S. (2010). Neuroinflammation is a key player in Parkinson's disease and a prime target for therapy. *J Neural Transm (Vienna)*, 117(8), 971-979. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0428-1>
- Qin, L., Wu, X., Block, M. L., Liu, Y., Breese, G. R., Hong, J. S., Knapp, D. J., & Crews, F. T. (2007). Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*, 55(5), 453-462. <https://doi.org/10.1002/glia.20467>
- Radad, K., Al-Shraim, M., Al-Emam, A., Wang, F., Kranner, B., Rausch, W. D., & Moldzio, R. (2019). Rotenone: from modelling to implication in Parkinson's disease. *Folia Neuropathol*, 57(4), 317-326. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.89857>
- Raetz, C. R., & Whitfield, C. (2002). Lipopolysaccharide endotoxins. *Annual review of biochemistry*, 71(1), 635-700.
- Ravikumar, B., Sarkar, S., Davies, J. E., Futter, M., Garcia-Arencibia, M., Green-Thompson, Z. W., Jimenez-Sanchez, M., Korolchuk, V. I., Lichtenberg, M., Luo, S., Massey, D. C., Menzies, F. M., Moreau, K., Narayanan, U., Renna, M., Siddiqi, F. H., Underwood, B. R., Winslow, A. R., & Rubinsztein, D. C. (2010). Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*, 90(4), 1383-1435. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2009>
- Razavi, S. M., Esmaealzadeh, N., Ataei, M., Afshari, N., Saleh, M., Amini, Y., Hasrati, S., Ghazizadeh Hashemi, F., Mortazavi, A., Mohaghegh Shalmani, L., & Abdolghaffari, A. H. (2025). The effects of ursodeoxycholic acid on Parkinson's disease, a mechanistic review of the recent evidence. *Metab Brain Dis*, 40(2), 115. <https://doi.org/10.1007/s11011-025-01542-9>
- Reich, S. G., & Savitt, J. M. (2019). Parkinson's Disease. *Med Clin North Am*, 103(2), 337-350. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.014>

- Reijnders, J. S., Ehrt, U., Weber, W. E., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23(2), 183-189; quiz 313. <https://doi.org/10.1002/mds.21803>
- Rodríguez-Varela, C., & Labarta, E. (2020). Clinical Application of Antioxidants to Improve Human Oocyte Mitochondrial Function: A Review. *Antioxidants (Basel)*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/antiox9121197>
- Romagnolo, A., Merola, A., Artusi, C. A., Rizzone, M. G., Zibetti, M., & Lopiano, L. (2019). Levodopa-Induced Neuropathy: A Systematic Review. *Mov Disord Clin Pract*, 6(2), 96-103. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12688>
- Ross, C. A., & Poirier, M. A. (2004). Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nature Medicine*, 10(7), S10-S17. <https://doi.org/10.1038/nm1066>
- Rubinsztein, D. C., Codogno, P., & Levine, B. (2012). Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 11(9), 709-730. <https://doi.org/10.1038/nrd3802>
- Sarkar, S. (2013). Regulation of autophagy by mTOR-dependent and mTOR-independent pathways: autophagy dysfunction in neurodegenerative diseases and therapeutic application of autophagy enhancers. *Biochem Soc Trans*, 41(5), 1103-1130. <https://doi.org/10.1042/bst20130134>
- Sarkar, S., Ravikumar, B., Floto, R. A., & Rubinsztein, D. C. (2009). Rapamycin and mTOR-independent autophagy inducers ameliorate toxicity of polyglutamine-expanded huntingtin and related proteinopathies. *Cell Death & Differentiation*, 16(1), 46-56. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.110>
- Scheperjans, F., Levo, R., Bosch, B., Lääperi, M., Pereira, P. A. B., Smolander, O. P., Aho, V. T. E., Vetkas, N., Toivio, L., Kainulainen, V., Fedorova, T. D., Lahtinen, P., Ortiz, R., Kaasinen, V., Satokari, R., & Arkkila, P. (2024). Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 81(9), 925-938. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.2305>
- Schestatsky, P., Valls-Solé, J., Ehlers, J. A., Rieder, C. R., & Gomes, I. (2006). Hyperhidrosis in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21(10), 1744-1748. <https://doi.org/10.1002/mds.21006>
- Schilder, J. C., Overmars, S. S., Marinus, J., van Hilten, J. J., & Koehler, P. J. (2017). The terminology of akinesia, bradykinesia and hypokinesia: Past, present and future.

<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.01.010>

- Schwartz, R. K. W., Sedelis, M., Hofele, K., Auburger, G. W., & Huston, J. P. (1999). Strain-dependent recovery of open-field behavior and striatal dopamine deficiency in the mouse MPTP model of Parkinson's disease. *Neurotoxicity Research*, 1(1), 41-56. <https://doi.org/10.1007/BF03033338>
- Sedelis, M., Hofele, K., Auburger, G. W., Morgan, S., Huston, J. P., & Schwartz, R. K. (2000). MPTP susceptibility in the mouse: behavioral, neurochemical, and histological analysis of gender and strain differences. *Behav Genet*, 30(3), 171-182. <https://doi.org/10.1023/a:1001958023096>
- Sharabi, Y., Imrich, R., Holmes, C., Pechnik, S., & Goldstein, D. S. (2008). Generalized and neurotransmitter-selective noradrenergic denervation in Parkinson's disease with orthostatic hypotension. *Mov Disord*, 23(12), 1725-1732. <https://doi.org/10.1002/mds.22226>
- Shen, L., Yang, X., Lu, W., Chen, W., Ye, X., & Wu, D. (2022). 24-hour ambulatory blood pressure alterations in patients with Parkinson's disease. *Brain and Behavior*, 12(1), e2428.
- Sherer, T. B., Betarbet, R., Testa, C. M., Seo, B. B., Richardson, J. R., Kim, J. H., Miller, G. W., Yagi, T., Matsuno-Yagi, A., & Greenamyre, J. T. (2003). Mechanism of toxicity in rotenone models of Parkinson's disease. *J Neurosci*, 23(34), 10756-10764. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645467>
- Sheta, R., Bérard, M., Musiol, D., Martínez-Drudis, L., & Oueslati, A. (2024). Behavioral analysis of motor and non-motor impairment in rodent models of Parkinson's disease [Review]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, Volume 16 - 2024. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1464706>
- Sheta, R., Bérard, M., Musiol, D., Martínez-Drudis, L., & Oueslati, A. (2024). Behavioral analysis of motor and non-motor impairment in rodent models of Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*, 16, 1464706. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1464706>
- Simola, N., Morelli, M., & Carta, A. R. (2007). The 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Neurotox Res*, 11(3-4), 151-167. <https://doi.org/10.1007/bf03033565>
- Sinen, O., Akçalı, İ., Akkan, S. S., & Bülbül, M. (2024). The role of hypothalamic Orexin-A in stress-induced gastric dysmotility: An agonistic interplay with corticotropin

- releasing factor. *Neurogastroenterol Motil*, 36(1), e14719.
<https://doi.org/10.1111/nmo.14719>
- Sinen, O., Bülbül, M., Derin, N., Ozkan, A., Akcay, G., Aslan, M. A., & Agar, A. (2021). The effect of chronic neuropeptide-S treatment on non-motor parameters in experimental model of Parkinson's disease. *Int J Neurosci*, 131(8), 765-774.
<https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1754213>
- Sinen, O., Özkan, A., Ağar, A., & Bülbül, M. (2021). Neuropeptide-S prevents 6-OHDA-induced gastric dysmotility in rats. *Brain Res*, 1762, 147442.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147442>
- Singleton, A. B., Farrer, M., Johnson, J., Singleton, A., Hague, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Peuralinna, T., Dutra, A., Nussbaum, R., Lincoln, S., Crawley, A., Hanson, M., Maraganore, D., Adler, C., Cookson, M. R., Muenter, M., Baptista, M., Miller, D.,...Gwinn-Hardy, K. (2003). alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *science*, 302(5646), 841.
<https://doi.org/10.1126/science.1090278>
- Skrzypczak-Wiercioch, A., & Sałat, K. (2022). Lipopolysaccharide-Induced Model of Neuroinflammation: Mechanisms of Action, Research Application and Future Directions for Its Use. *Molecules*, 27(17).
<https://doi.org/10.3390/molecules27175481>
- Song, H. K., & Hwang, D. Y. (2017). Use of C57BL/6N mice on the variety of immunological researches. *Lab Anim Res*, 33(2), 119-123.
<https://doi.org/10.5625/lar.2017.33.2.119>
- Song, S., Wang, Q., Jiang, L., Oyarzabal, E., Riddick, N. V., Wilson, B., Moy, S. S., Shih, Y.-Y. I., & Hong, J.-S. (2019). Noradrenergic dysfunction accelerates LPS-elicited inflammation-related ascending sequential neurodegeneration and deficits in non-motor/motor functions. *Brain, Behavior, and Immunity*, 81, 374-387.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.034>
- Song, S., Wang, Q., Jiang, L., Oyarzabal, E., Riddick, N. V., Wilson, B., Moy, S. S., Shih, Y. I., & Hong, J. S. (2019). Noradrenergic dysfunction accelerates LPS-elicited inflammation-related ascending sequential neurodegeneration and deficits in non-motor/motor functions. *Brain Behav Immun*, 81, 374-387.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.034>
- Spencer, B., Potkar, R., Trejo, M., Rockenstein, E., Patrick, C., Gindi, R., Adame, A., Wyss-Coray, T., & Masliah, E. (2009). Beclin 1 gene transfer activates autophagy

- and ameliorates the neurodegenerative pathology in α -synuclein models of Parkinson's and Lewy body diseases. *Journal of Neuroscience*, 29(43), 13578-13588.
- Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M. Y., Trojanowski, J. Q., Jakes, R., & Goedert, M. (1997). α -Synuclein in Lewy bodies. *nature*, 388(6645), 839-840. <https://doi.org/10.1038/42166>
- Stefanis, L. (2012). α -Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(2), a009399. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009399>
- Stella, F., Banzato, C. E., Quagliato, E. M., Viana, M. A., & Christofolletti, G. (2009). Psychopathological features in patients with Parkinson's disease and related caregivers' burden. *Int J Geriatr Psychiatry*, 24(10), 1158-1165. <https://doi.org/10.1002/gps.2240>
- Stocchi, F., Bravi, D., Emmi, A., & Antonini, A. (2024). Parkinson disease therapy: current strategies and future research priorities. *Nature Reviews Neurology*, 20(12), 695-707. <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01034-x>
- Streit, W. J., Walter, S. A., & Pennell, N. A. (1999). Reactive microgliosis. *Prog Neurobiol*, 57(6), 563-581. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(98\)00069-0](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(98)00069-0)
- Subramaniam, S. R., & Federoff, H. J. (2017). Targeting Microglial Activation States as a Therapeutic Avenue in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*, 9, 176. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00176>
- Suttrup, I., & Warnecke, T. (2016). Dysphagia in Parkinson's Disease. *Dysphagia*, 31(1), 24-32. <https://doi.org/10.1007/s00455-015-9671-9>
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*, 139 Suppl 1, 318-324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>
- Tabrez, S., Jabir, N. R., Shakil, S., Greig, N. H., Alam, Q., Abuzenadah, A. M., Damanhour, G. A., & Kamal, M. A. (2012). A synopsis on the role of tyrosine hydroxylase in Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 11(4), 395-409. <https://doi.org/10.2174/187152712800792785>
- Tanemura, M., Ohmura, Y., Deguchi, T., Machida, T., Tsukamoto, R., Wada, H., Kobayashi, S., Marubashi, S., Eguchi, H., Ito, T., Nagano, H., Mori, M., & Doki, Y. (2012). Rapamycin causes upregulation of autophagy and impairs islets function both in vitro and in vivo. *Am J Transplant*, 12(1), 102-114. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03771.x>

- Tanner, C. M., Kamel, F., Ross, G. W., Hoppin, J. A., Goldman, S. M., Korell, M., Marras, C., Bhudhikanok, G. S., Kasten, M., Chade, A. R., Comyns, K., Richards, M. B., Meng, C., Priestley, B., Fernandez, H. H., Cambi, F., Umbach, D. M., Blair, A., Sandler, D. P., & Langston, J. W. (2011). Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*, 119(6), 866-872. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002839>
- Tseilikman, V. E., Tseilikman, O. B., Karpenko, M. N., Traktirov, D. S., Obukhova, D. A., Shatilov, V. A., Zhukov, M. S., Manuilov, G. V., Yegorov, O. N., Aristov, M. R., Lipatov, I. A., Buksha, I. A., Epitashvili, A. E., Pashkov, A. A., & Novak, J. (2024). Unraveling the Serotonergic Mechanism of Stress-Related Anxiety: Focus on Co-Treatment with Resveratrol and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Biomedicines*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112455>
- Tsuboi, T., Satake, Y., Hiraga, K., Yokoi, K., Hattori, M., Suzuki, M., Hara, K., Ramirez-Zamora, A., Okun, M. S., & Katsuno, M. (2022). Effects of MAO-B inhibitors on non-motor symptoms and quality of life in Parkinson's disease: A systematic review. *npj Parkinson's Disease*, 8(1), 75.
- Tysnes, O. B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 124(8), 901-905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
- Ungerstedt, U. (1968). 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur J Pharmacol*, 5(1), 107-110. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(68\)90164-7](https://doi.org/10.1016/0014-2999(68)90164-7)
- Valvassori, S. S., Budni, J., Varela, R. B., & Quevedo, J. (2013). Contributions of animal models to the study of mood disorders. *Braz J Psychiatry*, 35 Suppl 2, S121-131. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1168>
- Varçin, M., Bentea, E., Michotte, Y., & Sarre, S. (2012). Oxidative stress in genetic mouse models of Parkinson's disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 624925. <https://doi.org/10.1155/2012/624925>
- Vida, C., Kobayashi, H., Garrido, A., Martínez de Toda, I., Carro, E., Molina, J. A., & De la Fuente, M. (2019). Lymphoproliferation Impairment and Oxidative Stress in Blood Cells from Early Parkinson's Disease Patients. *Int J Mol Sci*, 20(3). <https://doi.org/10.3390/ijms20030771>
- Visser, M., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., & Van Hilten, J. J. (2004). Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 19(11), 1306-1312.

- Walf, A. A., & Frye, C. A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*, 2(2), 322-328. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.44>
- Walf, A. A., & Frye, C. A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc*, 2(2), 322-328. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.44>
- Wang, Q., Yan, J., Chen, X., Li, J., Yang, Y., Weng, J., Deng, C., & Yenari, M. A. (2011). Statins: multiple neuroprotective mechanisms in neurodegenerative diseases. *Exp Neurol*, 230(1), 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.04.006>
- Wang, S., Yang, H., Yu, L., Jin, J., Qian, L., Zhao, H., Xu, Y., & Zhu, X. (2014). Oridonin attenuates A β 1-42-induced neuroinflammation and inhibits NF- κ B pathway. *PLoS One*, 9(8), e104745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104745>
- Wang, S., Yu, L., Yang, H., Li, C., Hui, Z., Xu, Y., & Zhu, X. (2016). Oridonin Attenuates Synaptic Loss and Cognitive Deficits in an A β 1-42-Induced Mouse Model of Alzheimer's Disease. *PLoS One*, 11(3), e0151397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151397>
- Wang, T., Li, C., Han, B., Wang, Z., Meng, X., Zhang, L., He, J., & Fu, F. (2020). Neuroprotective effects of Danshensu on rotenone-induced Parkinson's disease models in vitro and in vivo. *BMC Complement Med Ther*, 20(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2738-7>
- Wang, W., Perovic, I., Chittuluru, J., Kaganovich, A., Nguyen, L. T., Liao, J., Auclair, J. R., Johnson, D., Landeru, A., Simorellis, A. K., Ju, S., Cookson, M. R., Asturias, F. J., Agar, J. N., Webb, B. N., Kang, C., Ringe, D., Petsko, G. A., Pochapsky, T. C., & Hoang, Q. Q. (2011). A soluble α -synuclein construct forms a dynamic tetramer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(43), 17797-17802. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113260108>
- Wang, Y.-Y., Lv, Y.-F., Lu, L., & Cai, L. (2014). Oridonin inhibits mTOR signaling and the growth of lung cancer tumors. *Anti-Cancer Drugs*, 25(10), 1192-1200.
- Warnecke, T., Schäfer, K. H., Claus, I., Del Tredici, K., & Jost, W. H. (2022). Gastrointestinal involvement in Parkinson's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *npj Parkinson's Disease*, 8(1), 31. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00295-x>

- Wasner, G., & Deuschl, G. (2012). Pains in Parkinson disease--many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol*, 8(5), 284-294. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.54>
- Weintraub, D., & Mamikonyan, E. (2019). The Neuropsychiatry of Parkinson Disease: A Perfect Storm. *Am J Geriatr Psychiatry*, 27(9), 998-1018. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.03.002>
- Weintraub, D., Tröster, A. I., Marras, C., & Stebbins, G. (2018). Initial cognitive changes in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 33(4), 511-519. <https://doi.org/10.1002/mds.27330>
- Wong, Y. C., & Krainc, D. (2017). α -synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. *Nat Med*, 23(2), 1-13. <https://doi.org/10.1038/nm.4269>
- Wood, W. G., Eckert, G. P., Igbavboa, U., & Müller, W. E. (2010). Statins and neuroprotection: a prescription to move the field forward. *Ann N Y Acad Sci*, 1199, 69-76. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05359.x>
- Xia, Y., Zhang, G., Kou, L., Yin, S., Han, C., Hu, J., Wan, F., Sun, Y., Wu, J., & Li, Y. (2021). Reactive microglia enhance the transmission of exosomal α -synuclein via toll-like receptor 2. *Brain*, 144(7), 2024-2037.
- Xilouri, M., Brekk, O. R., & Stefanis, L. (2016). Autophagy and Alpha-Synuclein: Relevance to Parkinson's Disease and Related Synucleopathies. *Mov Disord*, 31(2), 178-192. <https://doi.org/10.1002/mds.26477>
- Xu, W., Huang, Y., & Zhou, R. (2025). NLRP3 inflammasome in neuroinflammation and central nervous system diseases. *Cellular & Molecular Immunology*, 22(4), 341-355. <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01275-w>
- Yan, C., Yan, H., Mao, J., Liu, Y., Xu, L., Zhao, H., Shen, J., Cao, Y., Gao, Y., Li, K., & Jin, W. (2020). Neuroprotective Effect of Oridonin on Traumatic Brain Injury via Inhibiting NLRP3 Inflammasome in Experimental Mice. *Front Neurosci*, 14, 557170. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.557170>
- Yankelevitch-Yahav, R., Franko, M., Huly, A., & Doron, R. (2015). The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *J Vis Exp*(97). <https://doi.org/10.3791/52587>
- Zafar, S., & Yaddanapudi, S. S. (2025). Parkinson Disease. In *StatPearls*. StatPearls Publishing

- Zamyatina, A., & Heine, H. (2020). Lipopolysaccharide Recognition in the Crossroads of TLR4 and Caspase-4/11 Mediated Inflammatory Pathways. *Front Immunol*, 11, 585146. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585146>
- Zang, K. H., Shao, Y. Y., Zuo, X., Rao, Z., & Qin, H. Y. (2016). Oridonin Alleviates Visceral Hyperalgesia in a Rat Model of Postinflammatory Irritable Bowel Syndrome: Role of Colonic Enterochromaffin Cell and Serotonin Availability. *J Med Food*, 19(6), 586-592. <https://doi.org/10.1089/jmf.2015.3595>
- Zarranz, J. J., Alegre, J., Gómez-Esteban, J. C., Lezcano, E., Ros, R., Ampuero, I., Vidal, L., Hoenicka, J., Rodriguez, O., Atarés, B., Llorens, V., Gomez Tortosa, E., del Ser, T., Muñoz, D. G., & de Yebenes, J. G. (2004). The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol*, 55(2), 164-173. <https://doi.org/10.1002/ana.10795>
- Zhang, F., Zhou, H., Wilson, B. C., Shi, J. S., Hong, J. S., & Gao, H. M. (2012). Fluoxetine protects neurons against microglial activation-mediated neurotoxicity. *Parkinsonism Relat Disord*, 18 Suppl 1(0 1), S213-217. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(11\)70066-9](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(11)70066-9)
- Zhang, J., Xue, B., Jing, B., Tian, H., Zhang, N., Li, M., Lu, L., Chen, L., Diao, H., Chen, Y., Wang, M., & Li, X. (2022). LPS activates neuroinflammatory pathways to induce depression in Parkinson's disease-like condition. *Front Pharmacol*, 13, 961817. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.961817>
- Zhang, W., Wang, T., Pei, Z., Miller, D. S., Wu, X., Block, M. L., Wilson, B., Zhang, W., Zhou, Y., Hong, J. S., & Zhang, J. (2005). Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *Faseb j*, 19(6), 533-542. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2751com>
- Zhang, W., Xiao, D., Mao, Q., & Xia, H. (2023). Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 267. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01486-5>
- Zhang, Z. Y., Daniels, R., & Schluesener, H. J. (2013). Oridonin ameliorates neuropathological changes and behavioural deficits in a mouse model of cerebral amyloidosis. *J Cell Mol Med*, 17(12), 1566-1576. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12124>
- Zhang, Z. Y., Daniels, R., & Schluesener, H. J. (2013). Oridonin ameliorates neuropathological changes and behavioural deficits in a mouse model of cerebral amyloidosis. *Journal of cellular and molecular medicine*, 17(12), 1566-1576.

- Zhao, J., Bi, W., Xiao, S., Lan, X., Cheng, X., Zhang, J., Lu, D., Wei, W., Wang, Y., Li, H., Fu, Y., & Zhu, L. (2019). Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. *Scientific Reports*, 9(1), 5790. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42286-8>
- Zhao, W., Liu, Z., Wu, J., Liu, A., & Yan, J. (2026). Potential targets of microglia in the treatment of neurodegenerative diseases: Mechanism and therapeutic implications. *Neural Regen Res*, 21(4), 1497-1511. <https://doi.org/10.4103/nrr.Nrr-d-24-01343>
- Zhao, X. J., Zhu, H. Y., Wang, X. L., Lu, X. W., Pan, C. L., Xu, L., Liu, X., Xu, N., & Zhang, Z. Y. (2022). Oridonin Ameliorates Traumatic Brain Injury-Induced Neurological Damage by Improving Mitochondrial Function and Antioxidant Capacity and Suppressing Neuroinflammation through the Nrf2 Pathway. *J Neurotrauma*, 39(7-8), 530-543. <https://doi.org/10.1089/neu.2021.0466>
- Zheng, Z., Tang, J., Hu, Y., & Zhang, W. (2022). Role of gut microbiota-derived signals in the regulation of gastrointestinal motility. *Front Med (Lausanne)*, 9, 961703. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.961703>
- Zhou, Z., Zhou, X., Zhou, X., Xiang, Y., Zhu, L., Qin, L., Wang, Y., Pan, H., Zhao, Y., Sun, Q., Xu, Q., Wu, X., Yan, X., Guo, J., Tang, B., & Liu, Z. (2021). Characteristics of Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease: A Large Chinese Multicenter Cohort Study. *Front Aging Neurosci*, 13, 761044. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.761044>
- Zhou, Z. D., Yi, L. X., Wang, D. Q., Lim, T. M., & Tan, E. K. (2023). Role of dopamine in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Transl Neurodegener*, 12(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00378-6>
- Zhu, M., Liu, X., Ye, Y., Yan, X., Cheng, Y., Zhao, L., Chen, F., & Ling, Z. (2022). Gut Microbiota: A Novel Therapeutic Target for Parkinson's Disease. *Front Immunol*, 13, 937555. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.937555>
- Zimprich, A., Biskup, S., Leitner, P., Lichtner, P., Farrer, M., Lincoln, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Uitti, R. J., & Calne, D. B. (2004). Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron*, 44(4), 601-607.

EKLER

EK-1 Etik Kurul Onay Belgesi.

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
2023
KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:			
	TELEFON			
	FAKS			
	E-POSTA			
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Dilara Nemutlu SAMUR			
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	LPS ile indüklenen Parkinson hastalığı modelinde oridoninin motor ve motor-olmayan bulgular üzerine etkilerinin incelenmesi			
BAŞVURU FORMU ID/ PROTOKOL NO	1700/2024.05.001			
Çalışma süresi	Denek türü	Denek Sayısı	Denek Cinsiyeti	
12 Ay	Fare/C57BL/6	120	Erkek	
Araştırma Sonunda Deneklere Uygulanacak İşlemler	Deney protokolünün uygulanmasından sonra ötenazi yapılacaktır			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 31	Tarih: 20.05.2024		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru görüşülerek, ilgili projenin etik açıdan bir sakınca içermediği tespit edildiğinden, çalışmanın yapılmasının uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.			

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Aybüke	Soyadı	BOYACI
-----	--------	--------	--------

Eğitim Bilgileri

Öğrenim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurum	Mezuniyet Yılı
Lise	Serik Anadolu Sağlık Meslek Lisesi (Hemşirelik)	2016
Ön Lisans	Akdeniz Üniversitesi / Tıbbi Laboratuvar Teknikerliği	2018
Ön Lisans	Anadolu Üniversitesi / Acil Durum ve Afet Yönetimi	2020
Lisans	Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi / Biyomühendislik	2022
Yüksek Lisans	Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi / Moleküler Tıp ABD	2025

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
TÜSEB Yüksek Lisans Öğrenci Destegi (Yürütücü)	TÜSEB (Proje No: 43377)	2024-Halen
TÜSEB 2024-A4-01 çağrılı proje bursiyerliği	TÜSEB (Proje No: 39654)	2024-Halen
LPS ile indüklenen Parkinson modeli - Oridonin (Araştırmacı)	BAP (Proje No: 2024-04-02- MAP02)	2024-Halen

Sözlü Sunumlar ve Ödüller

- Mayıs 2025 - 23. Ulusal Sinirbilim Kongresi, İzmir - Sözlü Sunum: “Propranolol’ün Enterik Glia Hücrelerinde Rotenon Toksisitesine Karşı Etkilerinde TLR4/NLRP3 Sinyal Yolağının Rolü: *İn vitro* ve *İn silico* Yaklaşım”
- 2023 - Alanya Girişimcilik Yarışması, İkincilik Ödülü – Proje Adı: 'Parkinsense'

Yabancı Diller

Yabancı Dil	İngilizce
-------------	-----------