



Nörodejeneratif Bir Hastalık Olan Parkinson'un Gastrointestinal Kanal-Beyin Aksı ile İlişkisi ve Parkinson Hastalığında Köpek Modeli

Ebru YALÇIN ÜLGER^{1a}, Gökçen GÜVENÇ BAYRAM^{1,2b}✉

1. Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa, TÜRKİYE.
2. Dokuz Eylül Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE.
ORCID: 0000-0003-1756-1288^a, 0000-0002-1413-3651^b

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
14.12.2020	19.02.2021	26.04.2021

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Yalçın Ülger E, Güvenç Bayram G: Nörodejeneratif Bir Hastalık Olan Parkinson'un Gastrointestinal Kanal-Beyin Aksı ile İlişkisi ve Parkinson Hastalığında Köpek Modeli. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg., 16(1): 110-116, 2021. DOI: 10.17094/ataunivbd.840902

Öz: En sık görülen nörodejeneratif hastalıklar arasında Alzheimer'dan sonra ikinci sırada yer alan Parkinson hastalığı (PH); çoğunlukla geriatrik bireyleri etkileyen, yaşam kalitesini düşüren, progresif bir hastalıktır. Bilim insanları; prevalansı yüksek olan bu hastalığın patogenezi, profilaksisi ve kesin tedavisi için çalışmalarına yıllardır devam etmektedir. PH'nin kökeni ve oluşum mekanizması hâlâ muğlak iken, hastalardan elde edilen retrospektif ve postmortem veriler ile hayvanlarla yapılan laboratuvar çalışmalarını içeren son araştırmalar; bilim dünyasının ilgisini gastrointestinal kanal-beyin aksı ile bu iki yapı arasında bağlantı oluşturan vagus siniri üzerine yoğunlaştırmıştır. PH üzerine yapılan laboratuvar çalışmalarında; küçük ve ucuz olmaları, hızlı ve sık üremeleri, kolay manipüle edilmeleri ve kısa bir ömre sahip olmaları nedeniyle çoğunlukla fare ve/veya sıçan modelleri kullanılmaktadır. Oysa insanlara benzer bir diyetle beslenen köpekler de PH ile mücadele etmekte; davranışsal, anatomik, fizyolojik ve mikrobiyolojik açıdan da insanlara kemirgenlerden daha fazla benzerlik göstermektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda; Alzheimer benzeri beyin patolojisine sahip köpeklerin nörodejeneratif değişiklikleri ve anatomisi farelere nazaran insanlarla daha fazla örtüşmektedir. Ayrıca geliştirilen köpek gastrointestinal organoid sisteminin, insan bağırsak hastalıklarını incelemek için yeni bir model olarak kullanılabileceği ifade edilmekte; dolayısıyla köpek modellerinde PH'nin gastrointestinal kanal ile beyin aksı arasındaki bağlantısı üzerine ışık tutabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Deneysel hayvan modelleri, Gastrointestinal kanal, Gastrointestinal mikrobiom, Nörodejeneratif hastalıklar, Parkinson hastalığı.

Association of Parkinson's, a Neurodegenerative Disease, with the Gastrointestinal Tract-Brain Axis and Dog Model In Parkinson's Disease

Abstract: Parkinson's disease (PD), which is the second most common disease after Alzheimer's disease, is a progressive, neurodegenerative disease that mostly affects geriatrics. Scientists have been continuing their studies for years for pathogenesis, prophylaxis, and definitive treatment of this disease. While the origin and mechanism of PD are still unclear, recent research, including retrospective and post-mortem data from patients and laboratory studies with animals has focused the attention of the scientific world on the vagus-nerve, connects the gastrointestinal tract-brain axis with these two structures. In laboratory studies, mouse-rat models are mostly used because they are small, cheap and easily manipulated, reproduce quickly and frequently, and have a short life span. However, dogs that have a close diet with humans also struggle with PD; It is more similar to humans than rodents in behavioral, anatomical, physiological, and microbiological terms. In recent studies; Dogs with Alzheimer's-like brain pathology; in its neurodegenerative changes and anatomy more overlap with humans than mice. It is also stated that the developed canine gastrointestinal organoid system can be used as a new model to examine human intestinal diseases. Thus, it is thought that PD in canine models can shed light on the relationship between the gastrointestinal tract and the brain axis.

Keywords: Experimental animal use, Gastrointestinal microbiome, Gastrointestinal tract, Neurodegenerative disease, Parkinson's disease.

✉ Gökçen Güvenç Bayram

Dokuz Eylül Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE.
e-posta: gokcen.guvenbayram@deu.edu.tr, gokcenguenc@hotmail.com

GİRİŞ

İlk defa James Parkinson tarafından "titremeli felç" olarak tanımlanan Parkinson hastalığı (PH); dopaminerjik nöronların ölümü ve/veya dejenerasyonu sonucu ortaya çıkan, temelde hareket bozukluğuna yol açan progresif ve nörodejeneratif bir hastalıktır (1). PH'nin histopatolojik özelliği olan sinükleopati, temel bileşeni alfa-sinüklein (α -syn) proteinleri olan Lewy cisimciklerinin nöroplazmada birikimi ile tanımlanmaktadır (2). Dopaminerjik nöronların haraplanmasından sorumlu olan Lewy cisimcikleri; ilk defa 1912 yılında Friedrich Lewy (3) tarafından tanımlanmıştır ve PH'de dopamin ve asetilkolin gibi nörotransmitterlerin akışını engelleyerek etkisini göstermektedir. James Parkinson 1817'de PH'yi tanımlarken; motor (tremor, bradikinezi, rijidite, postural instabilite vb.) ve motor olmayan (uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete vb.) semptomlardan bahsetmiş ve bunlara ek olarak bir gastro intestinal kanal (GİK) semptomu olan kabızlığı rapor etmiştir (4).

Progresif olarak ilerleyen PH'de dopaminerjik nöronların %60-80'inin kaybı ile ilk motor semptomlar görülmektedir (5). Dopaminerjik nöronlar bakımından zengin olan substansiya nigra; vücut hareketlerini kontrol eden diğer beyin bölgeleri ile dopamin vasıtasıyla iletişim kurmakta ve bu sayede insanların ahenkli hareketler yapabilmesini sağlamaktadır. Koordinasyonun bozulmasına neden olan bu nörodejenerasyon, daha sonra substansiya nigra'dan kortekse ilerlemektedir. %60-80'lik gibi büyük bir oranda dopaminerjik nöron kaybından sonra ilk motor semptomların görülmesi ve PH tanısı konulan hastaların yaklaşık 20 yıl daha yaşadığı (5) düşünülürse PH'nin ilk motor semptomlardan yıllar önce tanısının konulabileceği düşünülmektedir.

James Parkinson'un PH'yi tanımlaması ve bulguları arasında kabızlık bulgusunu belirtmesi üzerinden geçen yaklaşık 200 yılda; PH'de motor semptomlar başlamadan yaklaşık on yıl önce, bağırsak fonksiyonlarının bozulmaya başladığı (6); başta kabızlık olmak üzere, iştah kaybı, yutkunmada

güçlük, gastroözofageal reflü gibi karakteristik bulguların gözlemlendiği belirtilmiştir (7). Her ne kadar bu semptomlar GİK ile PH arasında bir bağlantı olduğuna işaret etse de sinükleopatinin MSS'nde oluşum mekanizması ve taşındığı rota hususundaki sorular uzunca bir süre gizemini korumuştur.

PH'yi önemli yapan bir husus da prevalansdır. Erişkinlerde Alzheimer hastalığından sonra ikinci sırada yer alan PH'nin prevalansı, 55-60 yaş üzerindeki nüfusta %1 olarak ifade edilmektedir (5). Yaşam süresinin uzaması ve toplumda geriatrik nüfusunun çoğalması ile belirtilen bu oran, artmaya devam etmektedir. Ayrıca PH nadir olarak, 20-30'lu yaşlarda da görülebilmekte ve bu, tüm Parkinson hastalarının %5-10 kadarına tekabül etmektedir (5). Bu yüzden PH'nin patogenezi, profilaksisi ve kesin tedavisi konusunun açıklığa kavuşturulması büyük önem taşımaktadır.

1. GASTROİNTESTİNAL KANAL-BEYİN AKSI

Gastrointestinal kanal (GİK) ile beyin arasında; afferent ve efferent yollarla bağlanmış, bilateral nöronal bir iletişim olup bunu vagus siniri sağlamakta (8), endokrin ve immun sistem de bu aksa destek vererek bağlantıyı güçlendirmektedir (9). Homeostazın sağlanmasında da görev alan bu bilateral ilişkinin yöneticisi, sadece merkezi sinir sistemi (MSS) değil, aynı zamanda GİK'ın MSS'nden bağımsız olarak sahip olduğu enterik sinir sistemidir (ESS) (10). ESS, içerdiği mikrobiyota ve nöron sayısı ile "ikinci beyin" olarak anılmaktadır. Her canlıya özgü bir kompozisyonla bakteri, mantar, parazit ve virüslerden oluşan bir mikroorganizma topluluğu olan mikrobiyota; 100 milyondan fazla üye bulundurur ve bu, sahip olduğumuz ökaryotik hücrelerden hayli fazladır (11). ESS'nin içerdiği mikrobiyota; anksiyete, depresyon, öğrenme ve hafıza, kan-beyin bariyeri ve nörotransmitterlerin üretimi gibi nörolojik fonksiyonları etkileyebilmektedir (12). Bakteri mikrobiyotasındaki değişiklikler; periferik ve MSS'yi modüle

edebilmekte, bu da beynin işleyişinin değişmesine neden olmaktadır. Bakteri mikrobiyatasının profilini, uygulanan diyet belirlemekte ve bu, indirekt olarak davranış modellerini de etkileyebilmektedir (13).

Bağırsakta mikroorganizma kolonizasyonunun ya da dengesinin bozulması (disbiyozis) ile kan dolaşımına hangi maddenin emilip hangi maddenin emilmeyeceğini kontrol eden bağırsak bariyerlerinin hasarlanması anlamına gelen sızıntılı bağırsak sendromu; birçok etkisinin yanında nörodejeneratif bozuklukları da etkilemektedir (14). Bu veriden yola çıkarak beşeri (15) ve veteriner tıpta (14) gastrointestinal rahatsızlıklar başta olmak üzere nörolojik rahatsızlıkların kaynağı gibi tedavisinin de mikrobiyota kompozisyonunda saklı olduğu düşünülmüştür. Böylece çeşitli diyet uygulamaları ve sağlıklı donörlerden elde edilmiş fekal içeriğin, hastalara naklini tanımlayan fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) (16) gibi sağaltım yöntemleri denenerek değişen oranlarda tedavi başarısı sağlanmıştır.

Yakın zamanda yapılan araştırmalar; nörolojik hastalıkların tedavisinin, önce sorunun kaynağına odaklanıp hastalığın oluşumunda görevli tüm saklı kalmış detayların analiz edilmesine yoğunlaşmıştır. Günümüzde hâlâ oluşum mekanizması ve tedavisi yönünden gizemini koruyan, nörodejeneratif bir rahatsızlık olan PH; bir kısım bilim insanın çalışmalarına konu olmuş ve hastalığın GİK-beyin aksı ile ilişkisi ile vagus sinirinin bu akstaki rolü üzerine çalışmalar artmıştır.

2. PARKİNSON HASTALIĞI VE GASTROİNTESTİNAL KANAL-BEYİN AKSİ İLE İLİŞKİSİ

2003 yılında Braak ve arkadaşlarının (17) PH'nin beyinden ziyade GİK'den köken aldığını ifade etmesiyle, bilim dünyasının dikkati dopaminerjik nöronlardan sindirim sistemi üzerine yoğunlaşmıştır. Çalışmada postmortem Parkinson hastalarından alınan numunelerde, sinükleopatinin hem beyin hem de GİK'de görüldüğü ve patolojinin sindirim sisteminden başlayarak beyinde son bulunduğu keşfedilmiştir (17). Stolzenberg ve arkadaşlarının (18)

nörovirüs enfeksiyonundan sonra, önceden sağlıklı olan çocukların GİK'nde sinükleopatinin görüldüğünü açıklaması ile Braak'ın savı (17) desteklenmiştir. Sinükleopatinin ilk olarak neden GİK'de biriktiği sorusuna ise ESS'de üretilen α -syn'in patojenlerle mücadeleye yardım ettiği için olabileceği şeklinde yanıt verilmiştir (18). Bu veriler ışığında Sheriff ve arkadaşlarının (19) 2019 yılında sunduğu retrospektif bir çalışmada; apendektomi olan hastaların, olmayan hastalara oranla 3 kat daha fazla PH'ye yakalanma riski taşıdığı belirtilmiştir. Ancak bir önceki yıl Killinger ve arkadaşlarının (20) yaptığı araştırmada apendektomili hastalarda PH görülme sıklığı %20 düşmüştür. Her ne kadar iki hipotez birbirinin zıt sonuçları ortaya koysa da bilim insanlarının PH'nin patolojik kaynağını artık beyinde değil GİK'de aradığı aşikârdır.

Yakın zamanda transgenik fareler üzerinde yapılan bir araştırmada, patolojik α -syn'in GİK'den vagus siniri yoluyla beyne yayılabileceği ortaya konulmuştur (21). Latince "gezgin" anlamına gelen ve 10. kranial sinir olan vagusun; vücudumuzdaki en uzun sinir olduğu ve gastrointestinal organlara dallanmalar yaptığı düşünüldünce önerilen sav, anlamlıdır. Trunkal vagotomi geçiren hastalarda PH'nin ortaya çıkma ihtimalinin %40 düştüğünü gösteren İsveç kayıtlarından elde edilen bir retrospektif çalışma da bunu destekler niteliktedir (6). Bu verilerle vagus sinirinin PH'nin oluşumunda GİK-beyin arasında bir rota oluşturduğu düşüncesi kuvvetlenmiştir.

3. NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA KÖPEK MODELİ

İnsanoğlunun evcilleştirdiği ilk tür olan köpeklerle dostluğu M.Ö. 7-8 binlere kadar dayanmaktadır (22). Köpekler, dostlukları yanında; asırlardır insanların yaşam kalitesini arttırmakta, çoğu hastalığın iyileşme sürecine katkıda bulunmakta ve sağlıklı bir şekilde hayatın devam ettirilmesine destek olmaktadır.

Köpeklerin; insanlarla benzer çevresel, genomik, anatomik ve bağırsak fizyolojisini paylaştığını

söyleyen Chandra (23), şu anda kullanılan hayvan modelleri (örneğin fare) ile insanoglu arasındaki boşluğu doldurmak ve köpek modelinin translayonel potansiyelini genişletmek için üç boyutlu (3D) bir köpek gastrointestinal organoid (enterois ve kolonoid) sistemi geliştirmiştir. Chandra ve ekibinin (23) oluşturduğu bu sistemden toplanan bulgularla; köpek gastrointestinal organoid sistemlerinin, insanlarda doğal olarak meydana gelen bağırsak hastalıklarını incelemek için yeni bir model olarak kullanılabilceği, gastrointestinal hastalık patogenezinde katkıda bulunan konakçı-patojen etkileşimlerini aydınlatmaya yardımcı olabileceği ifade edilmektedir.

Mikrobiyom, bağırsak mikrobiyotasının sahip olduğu genetik materyal olarak tanımlanmaktadır ve köpek mikrobiomunun kemirgen modellerine nazaran insan bağırsak mikrobiomu kompozisyonu ve fonksiyonel yapısıyla fazlaca örtüştüğü ifade edilmiştir (24). Alessandri ve arkadaşlarının (25) çalışmasında; köpeklere uygulanan yapay seçilimin hayvanların genomu yanında bağırsak mikrobiyotasını değiştirdiği ve insanlarla beraber yaşamı sürdürmenin mikrobiyal popülasyonu etkilediği ortaya konulmuştur. Başka bir çalışmadan elde edilen bulgularda ise evcilleştirme esnasında köpek genlerinin, insanlara benzer biçimde nişasta bakımından zengin bir diyetle adapte olduğu gösterilmiştir (26).

Ayrıca köpekler, insanlara paralel olan bir yaşlanma sürecine de sahiptir. Yaşlanan köpeklerde, öğrenme ve hafıza dâhil birçok açıdan bilişsel bir düşüş gerçekleşmektedir (24). Patronek ve arkadaşlarının (27) araştırmasında; 5-9 yaş arası Beagleler ile 40-60 yaş arasındaki insanlarda benzer bilişsel işlev bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Borrás ve arkadaşlarının (28) yaptığı çalışma ile köpeklerin, normal yaşlanma ve insan nörodejeneratif hastalıklarının incelenmesi için doğal bir hayvan modeli olduğu ortaya konulmuştur. Geriatrik

köpekler, insan yaşlanmasının temel özelliklerini yakalamakta ve bu da onları, yaşlı beyin fonksiyonunu iyileştirmek için profilaktik veya tedavi edici müdahalelerin geliştirilmesi için faydalı kılmaktadır (29).

İnsanlar ve köpekler arasındaki geriatri-nörolojik bulgu örüntüsüne benzer ilişkiler, diğer bazı hastalıklarda da örtüşmektedir. İnsan popülasyonunda yaygın olarak görülen ve komorbidite ilişkili obezite, artrit, hipotiroidizm ve diyabet gibi birçok kronik hastalığın da refakatçi köpeklerde benzer bir biçimde yüksek komorbidite seviyeleri ile seyrettiği bilinmektedir (30). Buna ek olarak insanlar ve köpekler arasında benzer yaş örüntüleri gösteren neoplastik, konjenital ve metabolik ölüm nedeni hastalıklar ile de önemli benzerlikler bulunmuştur (30). İnsan ile köpek arasındaki bu benzerliklere PH da eşlik etmektedir. PH, insanlarda yaşlı bireylerde tutulum gösterirken köpeklerde gençleri de etkileyebilen kalıtsal bir hastalıktır (31). Ne yazık ki köpeklerde de henüz PH'nin kesin tedavisi yapılamamaktadır.

İnsan, köpek ve farede Alzheimer hastalığı (AH) gibi nörodejeneratif hastalıkların gelişimindeki benzerlikler ve farklılıklar listelendiğinde de köpeklerin, farelerden daha çok insanlarla benzerlik gösterdiği görülmüştür (24) (Tablo 1). Rofina ve arkadaşlarının (32) geriatrik köpeklerde yaptıkları çalışmada bilişsel işlevsel bozuklukları ve bilişsel performans ile Alzheimer benzeri beyin patolojisi arasında bir ilişki tanımlanmıştır. İncelenen hayvanların yaşı, çeşitli davranış değişiklikleri ile önemli bir ilişki olduğunu göstermiş, buna ek olarak demans skoru ile incelenen tüm beyin lezyonları arasında da pozitif yönlü bir korelasyon ölçülmüştür. PH'nin AH gibi nörodejeneratif, geriatrik bir hastalık olduğu ve köpeklerin de PH olabildiği düşünülünce PH araştırmalarında köpeklerin farelerden daha efektif bir model olarak kullanılabilceği ortadadır.

Tablo 1. Farklı memeli türlerinde nörodejeneratif değişikliklerin ve anatominin karşılaştırmalı özellikleri (27).

Table 1. Comparative features of neurodegenerative changes and anatomy in different mammalian species (27).

Özellik	İnsan	Köpek	Fare
Yaşa Bağlı Hastalık Başlangıcı	+	+	Genç transgenik fare modelleri
Gri maddede, parankimal ve leptomenin geal damarların duvarlarında A β patolojisi	+	+	-
Kortikal atrofi ve miyelin dejenerasyonu	+	+	Genetik olarak modifiye edilmiş farede kortikal dejenerasyon
Anatomi	Gyrensefalik beyin	Gyrensefalik beyin	Lisensefalik beyin
Farklı genetik geçmişe sahip heterojen popülasyonlar	+	+	Değişken mutasyonlu genetik modeller, homojen popülasyonlar

SONUÇ

Geçmişten günümüze deneysel çalışmalarda köpek kullanımı her ne kadar güç olsa da geçmiş yıllarda insülinin köpeklerde keşfi gibi tarihte ses getiren çalışmaların içinde yer almışlardır.

Köpekler ve insanlar; PH'den aynı şekilde etkilenmekte, benzer şekilde yaşlanmakta ve benzer yaşa bağlı hastalıklara maruz kalmakta, nörodejeneratif başka bir hastalık olan Alzheimer da benzer beyin patolojileri taşımakta, benzer mikrobiyom ve mikrobiyota kompozisyonları içermekte, benzer gastrintestinal organoid

sistemleri taşımaktadır. Yani PH'nin oluşum, taşınma ve gelişim rotası insan ve köpeklerde benzerdir.

Daha önce bahsedildiği gibi tüm dünya toplumunu etkileyen, bireyin yaşam kalitesini düşüren ve progresif olarak ilerleyen PH'nin; kaynağını ve dolayısıyla tedavisini en kısa zamanda bulmak elzemdir. İnsanlarla aynı kaderi paylaşarak doğal yollardan PH'ye yakalanabilen köpeklerle, bahsedilen bu benzerlikler kullanarak PH sorununa daha hızlı çözüm bulmak mümkün gibi görünmektedir. Veteriner ve beşeri tıp uzmanları tarafından, köpek ırkları arasındaki genetik farklılıklar gözetilerek seçilecek uygun bir deney grubu ile yapılabilecek çalışmalar ile bilim dünyasına PH ve tedavisi açısından yeni bir ışık tutmak adına faydalı veriler sunulabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Houser MC., Tansey MG., 2017. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? *NPJ Parkinsons Dis*, 11, 3.
2. Wakabayashi K., Tanji K., Odagiri S., Miki Y., Mori F., Takahashi H., 2013. The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol*, 47, 495-508.
3. Holdorff B., 2002. Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950) and his work. *J Hist Neurosci*, 11, 19-28.
4. Parkinson J., 2002. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14, 223-236.
5. Akbayır E., Şen M., Ay U., Şenyer S., Tüzün E., Küçükali Cİ., 2017. Parkinson Hastalığının Etiyopatogenezi. *Deneysel Tıp Dergisi*, 7, 1-23.
6. Liu B., Fang F., Pedersen NL., Tillander A., Ludvigsson JF., Ekblom A., et al., 2017. Vagotomy and parkinson disease: a swedish register-based matched-cohort study. *Neurology*, 88, 1996-2002.
7. Özata-Uyar G., Yıldırım H., 2019. A nutritional approach to microbiota in parkinson's disease. *Biosci Microbiota Food Health*, 38, 115-127.

8. Doğan A., Yaşar S., Kayhan S., Kırmızıgöz Ş., Kaplan A., 2018. Bağırsak-beyin aksı. *Türk Nöroşir Derg*, 28, 377-379.
9. Westfall S., Lomis N., Kahouli I., Dia SY., Singh SP., Prakash S., 2017. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci*, 74, 3769-3787.
10. Baykal Y., Özet G., Özdemir Ç., 1999. Enterik sinir sistemi ve hastalıklardaki rolü. *T Klin Tıp Bilimleri*, 19, 40-47.
11. Alagöz AN., 2017. Mikrobiyota ve nörodejenerasyon. *J Biotechnol and Strategic Health Res*, 1, 115-122.
12. Luczynski P., McVey Neufeld KA., Oriach CS., Clarke G., Dinan TG., Cryan CF., 2016. Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int J Neuropsychopharmacol*, 19, 234-248.
13. Bienenstock J., Kunze W., Forsythe P., 2015. Microbiota and the gut-brain axis. *Nutr Rev*, 73, 28-31.
14. Ural K., Erdoğan H., Adak Hİ., Ateş DS., Kahraman D., 2019. Ataksik kedilerde fekal mikrobiyota transplantasyonu. *MAE Vet Fak Derg*, 4, 34-36.
15. Anderson JL., Edney RJ., Whelan K., 2012. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 36, 503-516.
16. Chaitman J., Jergens AE., Gaschen F., Garcia-Mazcorro JF., Marks SL., Marroquin-Cardona AG., 2016. Commentary on key aspects of fecal microbiota transplantation in small animal practice. *Vet Med (Auckl)*, 7, 71-74.
17. Braak H., Rüb U., Gai WP., Del Tredici K., 2003. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm*, 110, 517-536.
18. Stolzenberg E., Berry D., Yang D., Lee EY., Kroemer A., Kaufman S., 2017. A role for neuronal alpha-synuclein in gastrointestinal immunity. *J Innate Immun*, 9, 456-563.
19. Sheriff MZ., Mansoor E., Cooper GS., 2019. Parkinson's disease is more prevalent in patients with appendectomies: a national population-based study. *The Society for Surgery of the Alimentary Tract 60th Annual Meeting*, 18-21.
20. Killinger BA., Madaj Z., Sikora JW., Rey N., Haas AJ., Vepa Y., 2018. The vermiform appendix impacts the risk of developing parkinson's disease. *SciTransl Med*, 10, 1-15.
21. Kim S., Kwon S-H., Kam T-I., Panicker N., Karuppagounder SS., Lee S., 2019. Transneuronal propagation of pathologic α -synuclein from the gut to the brain models parkinson's disease. *Neuron*, 103, 627-641.
22. Baskıcı MM., 1998. Evcilleştirme tarihine kısa bir bakış. *Ankara Üniv SBF Derg*, 53, 73-94.
23. Chandra L., Borcharding DC., Kingsbury D., Atherly T., Ambrosini YM., Bourgois-Mochel A., 2018. Adult canine intestinal derived organoids: a novel in vitro system for translational research in comparative gastroenterology. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/466409>.
24. Ambrosini YM., Borcharding D., Kanthasamy A., Kim HJ., Willette AA., Jergens., 2019. The gut-brain axis in neurodegenerative diseases and relevance of the canine model: a review. *Front Aging Neurosci*, 11, 1-14.
25. Alessandri G., Milani C., Mancabelli L., Mangifesta M., Lugli GA., Viappiani A., 2019. Metagenomic dissection of the canine gut microbiota: insights into taxonomic, metabolic and nutritional features. *Environ Microbiol*, 21, 1331-1343.
26. Axelsson E., Ratnakumar A., Arendt ML., Maqbool K., Webster MT., Perloski M., 2013. The genomic signature of dog domestication reveals adaptation to a starch-rich diet. *Nature*, 495, 360-364.
27. Patronek GJ., Waters DJ., Glickman LT., 1997. Comparative longevity of pet dogs and humans: implications for gerontology research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 52, B171-178.
28. Borrás D., Ferrer I., Pumarola M., 1999. Age-

- related changes in the brain of the dog. *Vet Pathol*, 36, 202-211.
29. Head E., 2013. A canine model of human aging and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*, 1832, 1384-1389.
30. Hoffman JM., Creevy KE., O'Neill DG., Promislow DE., 2018. The companion dog as a model for human aging and mortality. *Aging Cell*, 17, 1-13.
31. O'Brien DP., Johnson GS., Schnabel RD., Khan S., Coates JR., Johnson GC., Taylor JF., 2015. Genetic mapping of canine multiple system degeneration and ectodermal dysplasia loci. *J Hered*, 96, 727-734.
32. Rofina JE., van Ederen AM., Toussaint MJ., Secreve M., van der Spek A., van der Meer I., 2006. Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. *Brain Res*, 1069, 216-226.