

Parkinson Hastalarında Tonsiller Alfa-Sinüklein Birikimi

Tonsillar Alpha-Synuclein Accumulation on Parkinson's Disease

Cansu SARIKAYA¹, Sebla ÇALIŞKAN², Özkan ÖZDEMİR³, Mete İŞERİ⁴, Pervin İŞERİ⁵

¹Bahçeşehir Üniversitesi Medical Park Göztepe Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Kocaeli Şehir Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

³Acıbadem Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Kulak Burun Boğaz Kliniği, Özel Klinik, Kocaeli, Türkiye

⁵Nöroloji Kliniği, Özel Klinik, Kocaeli, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Parkinson hastalığı (PH), alfa-sinüklein (α -sinüklein) proteininin yanlış katlanmasıyla ortaya çıkan bir nörodejeneratif hastalıktır. Tedaviye rağmen ilk beş yılda yanlış tanı oranının %50'ye kadar çıkabilmesi, güvenilir biyobelirteçlere duyulan ihtiyacı göstermektedir. Şimdiye kadar α -sinükleinin lenfatik dokulardaki varlığı ve rolü yeterince araştırılmamıştır. Tonsiller, zengin innervasyonları ve aktif immün yapıları nedeniyle α -sinüklein birikimi için potansiyel birer bölge olabilecek, kolayca erişilebilen lenfatik organlardır. Bu çalışma Parkinson hastalığı olan hastaların tonsil dokularındaki α -sinüklein düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırmalı olarak incelemeyi amaçlamaktadır. Tonsillerin olası bir α -sinüklein depo alanı olarak değerlendirilmesiyle, bu dokunun bir biyobelirteç olarak rolünün araştırılması hedeflenmiştir.

Yöntem: Hastalar etik kurul onayı alındıktan sonra, Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ve idiopatik Parkinson hastalığı tanısı alan hastalar arasından seçilmiştir. Kontrol grubu ise nörolojik semptomu olmayan ve tonsillektomi geçiren bireylerden oluşturulmuştur. 15 kontrol grubu ve 11 Parkinson hastası olmak üzere hastaların tonsil dokuları toplanarak ELISA yöntemiyle α -sinüklein konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Veriler IBM

SPSS 25.0 programı ile analiz edilmiş, α -sinüklein düzeylerindeki farklar Mann-Whitney U ve Kolmogorov-Smirnov testleriyle değerlendirilmiş, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Parkinson hasta grubunun ortalama hastalık süresi 6,4 yıl, ortalama Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS) motor skoru 13,7 ve ortalama mini mental durum muayenesi (MMSE) skoru 25,3 idi. Parkinson hasta grubunun tonsil dokularında α -sinüklein konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Bulgularımız, tonsil dokusunun parkinson hastalığında α -sinüklein birikimini yansıtabilen yeni bir periferik biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Tonsillerdeki α -sinüklein birikiminin altında yatan mekanizmanın, hastalık şiddeti ve progresyonu ile ilişkisinin ve tedavi yanıtının izlenmesindeki olası rolünün aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Alfa-Sinüklein, Parkinson hastalığı, tonsil

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder caused by the misfolding of alpha-synuclein (α -synuclein) proteins. Despite treatment, misdiagnosis rates can reach up to 50% within the first five years, highlighting the need for reliable biomarkers. However, the presence and role of α -synuclein in lymphatic tissues, such as the tonsils, have not been adequately investigated. The tonsils are accessible lymphatic organs that may serve as potential sites for α -synuclein accumulation due to their rich innervation and immune activity. Therefore, this study aims to investigate and compare α -synuclein levels in the tonsillar tissues of patients with Parkinson's disease and healthy controls. By evaluating the tonsils as a potential site of α -synuclein deposition, this study aims to explore their role as a possible biomarker.

Methods: After ethical approval, participants were selected from Neurology Outpatient Clinic diagnosed with idiopathic Parkinson's per UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria. The control group comprised individuals undergoing tonsillectomy with no neurological

symptoms. We collected and analyzed tonsil tissues from 15 control and 11 PD patients using ELISA to determine α -synuclein concentrations. Data were analyzed using IBM SPSS 25.0, employing Mann-Whitney U and Kolmogorov-Smirnov tests to evaluate differences in α -synuclein levels, with significance set at $p < 0.05$.

Results: No significant age or gender differences were noted between groups. PD patients showed higher α -synuclein concentrations in tonsillar tissues compared to controls, with statistical significance.

Discussion: Our results suggest that tonsillar tissue could serve as a novel peripheral biomarker, potentially reflecting α -synuclein accumulation in PD. Future studies are needed to clarify the underlying mechanism of α -synuclein deposition in tonsils, its correlation with disease severity and progression and its potential role in monitoring treatment response.

Keywords: Alpha-Synuclein, Parkinson disease, tonsil

Cite this article as: Sarıkaya C, Çalışkan S, Özdemir Ö, İşeri M, İşeri P. Parkinson Hastalarında Tonsiller Alfa-Sinüklein Birikimi. Arch Neuropsychiatry 2026;63:232-234. doi: 10.29399/npa.29107

Öne Çıkan Noktalar

- Parkinson hastalığı, alfa-sinüklein proteininin yanlış katlanmasıyla oluşur.
- Alfa-sinüklein fazlalığı prion benzeri yayılım ile nöronal hasara yol açar.
- Lenfoid dokuda alfa-sinüklein, non-motor semptomların karmaşık olduğunu gösterir.

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), alfa-sinüklein (α -sinüklein) proteininin yanlış katlanması ve birikmesi ile karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Özellikle, α -sinüklein birikintileri klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce periferik sinir sistemi, myenterik pleksus ve olfaktör alanlarda tespit edilebilir. Bu protein agregatlarının yayılımı, PH'nin klinik ilerleyişi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (1,3).

PH patogeneğinde, α -sinüklein aşırı üretimi ve yanlış katlanması sonucu toksik oligomerler ve fibriller oluşur. Bu yanlış katlanmış proteinler hücreden hücreye yayılabilir ve komşu hücrelerde de benzer şekilde yanlış katlanmayı tetikler; bu mekanizmanın hastalığın ilerleyişinde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (4-6).

Tüm gelişmelere rağmen, Parkinson hastalığının tanısı hala ağırlıklı olarak klinik kriterlere dayanmaktadır ve ilk beş yılda yanlış tanı oranı %50'ye kadar çıkabilmektedir (7). Bu tanısız belirsizlik, güvenilir biyobelirteçler bulmaya yönelik araştırmaları teşvik etmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, α -sinüklein'in deri ve submandibular bez gibi çeşitli periferik dokularda tespit edilebildiğini göstermiş ve bu proteinin biyobelirteç olarak potansiyelini ortaya koymuştur.

Bununla birlikte, α -sinüklein'in tonsil gibi lenfatik dokulardaki varlığı ve rolü yeterince araştırılmamıştır. Tonsiller, zengin innervasyonları ve bağışıklık aktiviteleri nedeniyle α -sinüklein birikimi için potansiyel birer bölge olabilir. Tonsillerin yanlış katlanmış α -sinüklein için bir rezervuar olarak görev yapıp yapmadığı ve bu birikimin hastalık şiddeti veya tedavi yanıtı ile ilişkili olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Bu çalışma, Parkinson hastalarında ve sağlıklı bireylerde tonsil dokularındaki α -sinüklein düzeylerini araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçlamaktadır. Tonsillerin olası bir α -sinüklein birikim alanı olarak değerlendirilmesiyle, bu dokunun bir biyobelirteç olarak rolünün araştırılması hedeflenmiştir.

YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu onayından sonra katılımcılar, Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ve UK Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Kriterleri'ne göre idiopatik Parkinson tanısı alan hastalar arasından seçildi. Kontrol grubunu, Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde tonsillektomi olacak ve nörolojik hastalık belirtisi olmayan hastalar oluşturdu. Tüm katılımcılardan yazılı onam alındı. Kontrol grubundaki 15 katılımcının (n = 15, yaş aralığı: 50-80, ortalama yaş: 64) ve hasta grubundaki 11 katılımcının (n = 11, yaş aralığı: 60-75, ortalama yaş: 68) tonsil biyopsileri analiz edildi. Toplanan tonsil dokularındaki α -sinüklein protein konsantrasyonu ELISA yöntemi ile belirlendi ve sağlıklı kontrol dokuları ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Tonsil örnekleri ilk bir saat içinde sıvı azotla şok dondurularak -80°C'de

saklandı. Örnekler +4°C'de çözülerek 1 ml 1X PBS (fosfat tamponlu salin) çözeltisi içinde el homogenizatörü ile buz üzerinde homojenize edildi. BioVision ELISA kit protokolüne uygun hazırlanan homojenatlar ELISA okuyucu ile okundu. Konsantrasyon seviyeleri, standart okumalar kullanılarak doğrusal en küçük kareler regresyonu, polinomal ikinci derece regresyon ve polinomal üçüncü derece regresyon yöntemleri ile ayrı ayrı hesaplandı. Örnekler çift yinelenerek işlendi. Örnekler arasındaki doku ağırlıkları oldukça farklı olduğundan, ölçülen konsantrasyon değerleri doku ağırlıklarına normalize edilerek karşılaştırılabilir hale getirildi.

İstatistiksel Analiz

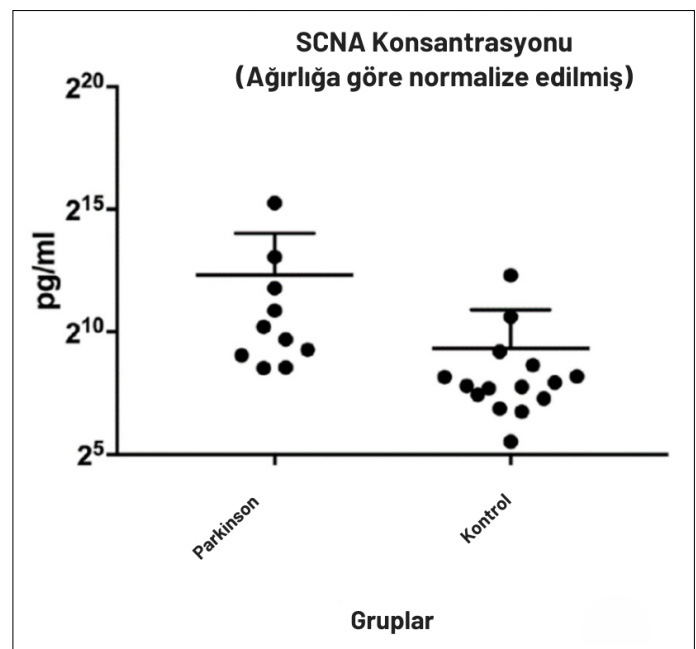
İstatistiksel analiz IBM SPSS 25.0 paket programı ile yapıldı. PH+ hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırılırken Mann-Whitney U ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanıldı. p<0,05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kontrol grubunda 15 sağlıklı katılımcı, deney grubunda ise 11 Parkinson hastası incelendi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. Parkinson hastası grubunun ortalama hastalık süresi 6,4 yıl, ortalama Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS) motor skoru 13,7 ve ortalama mini mental durum değerlendirme (MMSE) skoru 25,3 idi.

Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerden toplanan tonsil dokularındaki α -sinüklein protein konsantrasyonları BioVision α -sinüklein ELISA Kiti kullanılarak ölçüldü. Analitik yaklaşım, interstisyel doku ağırlıklarındaki değişkenliği dengelemek için örnek değişkenliğine göre ayarlandı.

α -sinüklein'in nicel belirlenmesi, ELISA kitinin sağladığı logaritmik standart konsantrasyonlardan elde edilen birinci, ikinci ve üçüncü dereceden polinomal regresyonlarla oluşturulan standart eğrilerden yararlanılarak gerçekleştirildi. Daha sonra, örnekler arasındaki interstisyel doku kütlesindeki farklılıkları dengelemek için α -sinüklein konsantrasyonları doku ağırlıklarına normalize edildi.



Şekil 1. α -sinüklein proteini için normalize edilmiş polinom kübik regresyon konsantrasyon değerlerinin dağılım grafiği

Örnek heterojenliğinin neden olabileceği yüksek varyans olasılığı nedeniyle parametrik olmayan testler tercih edildi. Normalleştirilmiş α -sinüklein konsantrasyonlarının PH+ hastalar ve sağlıklı bireyler arasında farklılık gösterip göstermediği Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi ve anlamlı fark bulundu ($p = 0,0108$). Benzer şekilde, parametrik olmayan Kolmogorov-Smirnov testi de bu bulguları doğruladı ve iki grup arasında dağılım örüntülerinde anlamlı farklılık gösterdi ($p = 0,0106$).

Bu sonuçlar, Şekil 1'de gösterildiği üzere, PH+ hastalarda α -sinüklein varlığının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu ve Parkinson hastalığının patolojik süreçlerinde olası etkilerini ortaya koymaktadır.

TARTIŞMA

Tarihsel olarak PH, mitokondriyal disfonksiyon ve çevresel faktörlere bağlı substantia nigradaki dopaminerjik nöron kaybı ile ilişkilendirilmekteydi. Ancak son yirmi yılda yapılan kapsamlı araştırmalar, PH'nin hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde yaygın α -sinüklein yanlış katlanması ve birikmesi ile karakterize sistemik bir nörodejeneratif hastalık olduğunu ortaya koymuştur.

Olfaktör bulbus, vagal çekirdekler ve locus coeruleus gibi bölgelerde Lewy cisimcikleri ve α -sinüklein agregatlarının varlığı iyi belgelenmiştir (3,8-11). Ancak, periferik lenfatik dokular gibi nöronal olmayan yapıların da hastalığın patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Bu bağlamda çalışmamız, idiopatik Parkinson hastalarının tonsil dokusunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı α -sinüklein birikimini göstererek yeni bir bakış açısı sunmaktadır. Bu prion-benzeri yayılma mekanizması, α -sinüklein patolojisinin beyinle sınırlı olmadığını desteklemektedir.

Beynin lenfatik drenaj sistemi üzerine yapılan son keşifler bu bulguları daha da önemli kılmaktadır. Artık beyin metabolik atıkları ve yanlış katlanmış proteinleri meningeal lenfatik damarlar yoluyla derin servikal lenf nodlarına taşıyan glimfatik sistem aracılığıyla temizlediği anlaşılmıştır (12). Bu drenaj yolunun bozulmasının deneysel modellerde α -sinüklein birikimini, glial hücre aktivasyonunu ve dopaminerjik nöron kaybını artırabileceği gösterilmiştir (12-14).

Gadolinyumlu Manyetik Rezonans Görüntüleme veya perivasküler alandaki difüzyon tensör görüntüleme gibi görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, beyin lenfatik temizliğini değerlendirmek için pratik ve güvenli klinik araçlar hala sınırlıdır (15-17). Bu açıdan tonsiller, zengin sinir ve immün bağlantıları sayesinde α -sinüklein patolojisini tespit etmek için umut verici bir periferik bölge olabilir.

Sonuçlarımız, tonsil dokusunun PH'de α -sinüklein birikimini yansıtan yeni bir periferik biyobelirteç olarak hizmet edebileceğini düşündürmektedir. Gelecek çalışmalar ile, tonsillerdeki α -sinüklein birikiminin altında yatan mekanizmayı, hastalık şiddeti ve ilerlemesi ile ilişkisini ve tedavi yanıtını izleme potansiyelini netleştireceği umulmaktadır.

Lenfoit dokular gibi tonsillerde α -sinüklein'in tespit edilmesi, Parkinson hastalığında motor olmayan semptomların daha önce anlaşıldığından daha karmaşık olabileceğini ve hastalar arasında farklı immün yanıtların söz konusu olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, periferik lenfatik dokuların hastalığındaki rolünün netleştirilmesi ve hastalığı izlemeye yönelik erişilebilir bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Etik Komite Onayı: Çalışmanın etik kurul onayı, 19.10.2016 tarihli, 270 sayılı kararla Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş yazılı onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- Pİ, Mİ; Tasarım- Pİ, Mİ; Denetleme- Pİ; Kaynak/Fon Sağlama: Pİ, Mİ; Malzemeler- ÖÖ, CS, SÇ; Veri toplama ve/veya İşlemesi- Pİ, Mİ, CS, ÖÖ, SÇ; Analiz ve Yorumlama- CS, ÖÖ, SÇ; Literatür Taraması- CS; Makale Yazımı- CS, ÖÖ, Pİ; Eleştirel İnceleme- Pİ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi tarafından maddi olarak desteklenmiştir.

Teşekkür: Etik onayı ve maddi desteği için Kocaeli Üniversitesi'ne teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007;33(6):599-614. [Crossref]
- Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett.* 2006;396(1):67-72. [Crossref]
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197-211. [Crossref]
- Olanow CW, Prusiner SB. Is Parkinson's disease a prion disorder?. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(31):12571-12572. [Crossref]
- Kordower JH, Dodiya HB, Kordower AM, et al. Transfer of host-derived α synuclein to grafted dopaminergic neurons in rat. *Neurobiol Dis.* 2011;43(3):552-557. [Crossref]
- Luk KC, Kehm V, Carroll J, et al. Pathological α -synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science.* 2012;338(6109):949-953. [Crossref]
- Adler CH, Beach TG, Hentz JG, et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study. *Neurology.* 2014;83(5):406-412. [Crossref]
- Braak H, Sastre M, Bohl JR, de Vos RA, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol.* 2007;113(4):421-429. [Crossref]
- Beach TG, Adler CH, Sue LI, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol.* 2010;119(6):689-702. [Crossref]
- Adler CH, Beach TG, Zhang N, et al. Unified Staging System for Lewy Body Disorders: Clinicopathologic Correlations and Comparison to Braak Staging. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2019;78(10):891-899. [Crossref]
- Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2000;247 Suppl 2:II3-II10. [Crossref]
- Balint L, Ocskay Z, Deak BA, Aradi P, Jakus Z. Lymph flow induces the postnatal formation of mature and functional meningeal lymphatic vessels. *Front Immunol.* 2019;10:3043.
- Lopes DM, Llewellyn SK, Harrison IF. Propagation of tau and a-synuclein in the brain: therapeutic potential of the glymphatic system. *Transl Neurodegener.* 2022;11(1):19. [Crossref]
- Scott-Massey A, Boag MK, Magnier A, Bispo DPCF, Khoo TK, Pountney DL. Glymphatic system dysfunction and sleep disturbance may contribute to the pathogenesis and progression of Parkinson's disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):12928. [Crossref]
- McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, et al. Gadolinium deposition in human brain tissues after contrast-enhanced MR imaging in adult patients without intracranial abnormalities. *Radiology.* 2017;285(2):546-554. [Crossref]
- Kiviniemi V, Wang X, Korhonen V, et al. Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity - Glymphatic pulsation mechanisms? *J Cerebr Blood Flow Metabol.* 2016;36(6):1033-1045. [Crossref]
- Dong Z, Du X, Wang L, et al. Deep cervical lymph nodes in Parkinson's disease and atypical Parkinson's disease: A potential ultrasound biomarker for differential diagnosis. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2024;16:11795735241259429. Published 2024 Jul 29. [Crossref]