



HUBUNGAN *INFLAMMATORY BOWEL DISEASE* SEBAGAI RISIKO TERJADINYA PENYAKIT PARKINSON

Alexander Tikara Sugondo^{1*}, Marvell Aurelinus Artama², Aditya Primadana³, Kania Aviandi Savitri⁴,
Nadia Noorbertha Ayunani⁴

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya, Mulyorejo, Mulyorejo, Surabaya, Jawa Timur 60115, Indonesia

²Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanegara, Jl. Letjen S. Parman No.1, RT.6/RW.16, Tomang, Grogol petamburan, Jakarta Barat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 11440, Indonesia

³Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Jl. Kalimantan Tegalboto No.37, Krajan Timur, Sumbersari, Sumbersari, Jember, Jawa Timur 68121, Indonesia

⁴Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Jl. Veteran No.10-11, Ketawanggede, Lowokwaru, Malang, Jawa Timur 65145, Indonesia

*alexandertikara37@gmail.com

ABSTRAK

Parkinson's disease (PD) adalah penyakit neurodegeneratif yang menyebabkan gangguan gerakan dengan prevalensi yang diperkirakan akan terus meningkat. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa inflammatory bowel disease (IBD) dapat menjadi faktor risiko terjadinya PD. Memaparkan dan menganalisis hubungan antara IBD sebagai faktor risiko terjadinya PD. Penelusuran literatur dilakukan melalui Google Scholar, PubMed, SAGE, JSTOR, ProQuest, dan EBSCOhost, dengan kata kunci "inflammatory bowel disease", "Parkinson's disease", dan "chronic intestinal inflammation". Kriteria inklusi mencakup literatur orisinal dalam Bahasa Inggris yang meneliti hubungan IBD dengan PD. Pada studi ini didapatkan bahwa ditemukan hubungan antara IBD dan PD. Peningkatan risiko PD pada pasien dengan IBD dapat terkait dengan mekanisme inflamasi, gangguan gut-brain axis, penumpukan protein α -synuclein, dan mutasi gen LRRK2. Terapi antiinflamasi dapat digunakan untuk mencegah terjadinya PD pada pasien IBD. Sebagian besar studi menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara IBD dan PD.

Kata kunci: inflamasi; penyakit inflamasi usus; penyakit parkinson

THE RELATIONSHIP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AS A RISK OF PARKINSON'S DISEASE

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease that causes movement disorders with prevalence that is expected to keep increasing. Several studies have shown an association between inflammatory bowel disease (IBD) and the risk of developing PD. To describe and analyze the relationship between IBD and the risk of developing PD. Literature search was conducted through Google Scholar, PubMed, SAGE, JSTOR, ProQuest, and EBSCOhost, with the keywords "inflammatory bowel disease", "Parkinson's disease", and "chronic intestinal inflammation". Inclusion criteria included original article in English examining the relationship between IBD and PD. There is a relationship between IBD and PD. The increased risk of PD in patients with IBD may be related to inflammatory mechanisms, gut-brain axis disorders, α -synuclein protein accumulation, and LRRK2 gene mutations. Anti-inflammatory can be used to prevent PD in IBD patients. Majority of the studies have shown a significant relationship between IBD and PD.

Keywords: inflammation; inflammatory bowel disease; parkinson's disease

PENDAHULUAN

Parkinson's disease (PD) merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya gangguan gerakan dan merupakan gangguan neuro-degeneratif kedua terbanyak setelah penyakit *Alzheimer*. PD mempunyai ciri kelainan neuropatologi berupa hilangnya neuron pada substansia nigra, yang menyebabkan defisiensi striatal dopaminergik, dan akumulasi α -synuclein pada inklusi intraneuronal. Berbagai mekanisme yang berperan dalam patogenesis PD diantaranya seperti stres oksidatif, disfungsi mitokondria, ketidakseimbangan kalsium seluler, peradangan saraf, dan defisit sistem neurotransmitter lainnya (Aarsland et al., 2021). PD mempunyai gejala motorik seperti tremor istirahat asimetris yang muncul secara progresif, kekakuan seperti gigi roda, dan bradikinesia. Gejala non-motorik dapat muncul beberapa tahun sebelum munculnya gejala motorik, seperti anosmia, konstipasi, depresi, dan gangguan perilaku tidur. Insidensi PD meningkat seiring pertambahan usia terutama setelah 65 tahun, dan bertambah pesat di usia lebih dari 80 tahun (Ou et al., 2021; Van Den Eeden et al., 2003). Secara global, baik insidensi dan prevalensi dari PD meningkat dari tahun 1990 hingga tahun 2019. Di antara 21 wilayah geografis, Asia Timur memiliki insidensi terbesar pada tahun 2019 ($311,86 \times 10^3$), namun Oseania memiliki jumlah insiden terendah ($0,87 \times 10^3$). Di Eropa Timur dan Amerika Utara, persentase insidensi meningkat dari 27,51% menjadi 296,11%. (Ou et al., 2021)

Inflammatory bowel disease (IBD) merupakan penyakit peradangan kronis pada saluran pencernaan, yang meliputi penyakit *Crohn's*, dan kolitis ulseratif. Beberapa gejala IBD adalah diare, sakit perut, tinja yang berdarah, penurunan berat badan. Hal ini disebabkan karena adanya proses inflamasi yang ditandai dengan keberadaan neutrofil dan makrofag yang menghasilkan sitokin, enzim proteolitik, dan radikal bebas, sehingga mengakibatkan peradangan dan ulserasi (Guan, 2019). Insidensi IBD di atas 100/100.000 lebih umum terjadi pada individu berusia di atas 35 tahun dan meningkat pesat antara usia 30 dan 69 tahun. Angka prevalensi tertinggi terjadi pada usia 65-69 tahun (Qiu et al., 2020) Di antara anak-anak dengan IBD, 4% muncul sebelum usia 5 tahun dan 18% sebelum usia 10 tahun. Insiden IBD pediatrik memiliki angka sekitar 10 per 100.000 anak di Amerika Serikat dan Kanada serta diperkirakan akan terus meningkat (Abramson et al., 2010; Adamiak et al., 2013; Agrawal & Jess, 2022; Rogler et al., 2021; Rosen et al., 2015).

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara IBD dengan risiko terjadinya PD. IBD juga dikaitkan dengan risiko terjadinya penyakit neurodegeneratif seperti *Alzheimer* dan PD. Angka insiden PD dilaporkan lebih besar pada pasien IBD (0.67 per 1000 orang per tahun) dibandingkan dengan non-IBD (0.44 per 1000 orang per tahun) (Kim et al., 2022; Lin et al., 2016). Studi di Taiwan oleh Lin et al. (2016) juga menunjukkan dari 8373 pasien IBD, terjadi peningkatan risiko PD sebesar 43% dibandingkan kontrol. Peningkatan tertinggi terdapat pada pasien penyakit *Crohn's*. Dalam model multivariabel ini disebutkan bahwa prevalensi PD lebih banyak pada pria, penderita hipertensi, penyakit arteri koroner, dan depresi (Lin et al., 2016). Sebuah studi potong lintang di RS Bethesda, Yogyakarta, menunjukkan bahwa dari 31 pasien, sebesar 54,8% mengalami gangguan gejala gastrointestinal, dimana gejala yang paling banyak ditemukan adalah konstipasi (41,93%), sialorea (29,03%), dan sulit menelan (6,45%). (Taslim Pinzon & Al Jody, 2019)

Terdapat berbagai teori yang menjelaskan mengenai patogenesis IBD dengan terjadinya PD, diantaranya penumpukan protein α -synuclein dan perubahan mikrobiota di saluran cerna, dapat memicu inflamasi, dan dapat menyebar ke sistem saraf pusat (SSP). Beberapa patogen dapat menginduksi α -synucleinopathy di perifer, yang kemudian masuk ke SSP secara *retrograde* (Camacho-Soto et al., 2018; Loosen et al., 2023). Inflamasi juga dapat meningkatkan sel mikroglial aktif, dengan peningkatan ekspresi sitokin pro inflamasi yang memainkan peran

penting dalam perkembangan PD (Villarán et al., 2010).Hingga saat ini, masih terdapat kontradiksi mengenai hubungan IBD dengan kejadian PD. Beberapa penelitian menunjukkan hubungan signifikan, namun terdapat pula studi yang menunjukkan hubungan tidak signifikan. Oleh karena itu, penulis hendak menelaah secara komprehensif dalam tinjauan literatur ini mengenai hubungan IBD dengan PD. Tujuan penelitian dari tinjauan literatur ini adalah memaparkan dan menganalisis hubungan antara IBD sebagai faktor risiko terjadinya PD . Diharapkan literatur ini dapat menambah sumber kepustakaan dan meninjau serta menegaskan hubungan antara IBD sebagai risiko terjadinya PD.

METODE

Penelusuran literatur didapatkan dari berbagai basis data seperti *Google Scholar, Pubmed, SAGE, JSTOR, ProQuest, dan EBSCOhost*. Literatur ditelusuri dengan kata kunci "*inflammatory bowel disease*", "*Parkinson’s disease*", "*chronic intestinal inflammation*" dengan sinonim terkait tanpa adanya pembatasan waktu. Kriteria inklusi yang ditetapkan adalah : (1) literatur orisinal, (2) diterbitkan dalam bahasa Inggris, (3) meneliti mengenai hubungan IBD dengan meningkatnya risiko PD. Literatur berupa tinjauan pustaka, telaah sistematis, maupun meta-analisis dieksklusikan. Hasil pencarian ditinjau oleh 5 penulis (ATS, MAA, AP, KAS, NNA). Perbedaan pendapat akan diselesaikan dengan diskusi oleh 1 penulis (MMS).

HASIL

Tabel 1.
Hubungan antara IBD dan terjadinya PD

Penulis, Tahun Desain Studi	Subjek Penelitian	Metode	Outcome (Signifikansi)
Freuer & Meisinger, 2022 Studi observasional	Pria dan wanita Eropa dengan IBD (n=7045), pasien PD (n=15), dan grup kontrol (n=1,4 juta).	Data statistik diambil dari <i>GWAS of the UK Biobank</i> , lalu dilakukan <i>Mendelian randomization</i> . Analisa genetika dilakukan dengan metode <i>radial IVW</i> .	Tidak ada bukti bahwa IBD secara genetik berkaitan dengan PD (OR = 0.979, 95% CI: [0.925; 1.037]; P = 0.479). Pada analisis validasi, tidak terdapat dampak IBD terhadap PD (OR = 0.984, 95% CI: [0.949; 1.019]; P = 0.361).
Loosen et al., 2023 Kohort	Pasien IBD [n=17.994; 7544 (CD) dan 10.450 (UC)], grup kontrol (n=17.994)	Mengidentifikasi pasien IBD dan kontrol dari IQVIA dari Januari 2005 hingga Desember 2020 dengan pemantauan minimal 6 bulan dan maksimal 10 tahun.	Tidak ditemukan hubungan signifikan antara CD atau UC dengan kejadian PD. (HRCD: 1.23; 95%CI: 0.90–1.69 and HRUC: 0.96; 95%CI: 0.75–1.23, p= 0.064).
Kim et al., 2022 Kohort	Pasien IBD (n=24.830), grup kontrol non-IBD (n=99.320)	Mengidentifikasi pasien IBD dan kontrol dari data NHIS untuk seluruh populasi Korea dari 2009 hingga 2011 dan memantaunya hingga 2017.	Risiko timbulnya PD lebih tinggi pada pasien IBD dibandingkan non-IBD, tetapi tidak ditemukan hubungan signifikan (p= 0.329).
Noh et al., 2020 Kohort	Pasien terdiagnosis IBD sebagai diagnosis primer atau sekunder.	Menggunakan data NHIS periode 1 Januari 2002 - 31 Desember 2006. Pasien di <i>follow up</i> dari 1 Januari 2007 - 31 Desember 2015.	Risiko PD pada pasien dengan IBD secara signifikan lebih rendah pada kelompok terapi integratif dibandingkan monoterapi (HR: 0,56; CI= 0,34-0,92).
Weimers et al., 2019 Kohort dan kasus kontrol	Pasien IBD (n = 39,652)	Studi menggunakan rekam medis Register Pasien Nasional Swedia tahun 2002-2014.	Terdapat 103 kasus insiden PD pada IBD, dengan HR 1,3 (95% CI, 1,0–1,7; P = 0,04) di CU, 1,1 (95% CI, 0,7– 1,7) di CD, dan 1,7 (95% CI, 0,8–3,0) di IBD-Unclassified. Pada

Penulis, Tahun Desain Studi	Subjek Penelitian	Metode	Outcome (Signifikansi)
			kasus kontrol, pasien IBD lebih cenderung mengalami PD [(OR 1,4 (95% CI, 1,2-1,8) pada semua pasien IBD), (OR 1,4 (95% CI) , 1,1-1,9) untuk CU), dan (OR 1,6 (95% CI, 1,1-2,3) untuk pasien CD]. Insiden IBD dikaitkan dengan peningkatan RR terjadinya PD (P < 0,001).
Peter et al., 2018 Kohort	Pasien terdiagnosis IBD (n=144.018) dan grup kontrol (n=720.090), sebanyak 1796 individu memenuhi setidaknya 2 kriteria PD dan 1 terapi terkait PD.	Data menggunakan Medicare dari 1 Januari 2000 hingga 31 Maret 2016. IRR dari PD pada IBD dan non IBD diukur menggunakan <i>Poisson regression</i> , disesuaikan dengan usia, jenis kelamin, dan diimbangi dengan waktu yang berisiko.	Angka PD pada pasien dengan IBD 28% lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol (adjusted IRR, 1.28; 95% CI, 1.14-1.44; P<.001). Penurunan 78% kejadian PD pada pasien IBD dengan terapi anti-TNF dibandingkan dengan kontrol (adjusted IRR, 0.22; 95% CI, 0.05-0.88; P = 0.03).
Villumsen et al., 2019 Kohort	Individu usia ≥15 tahun, tinggal di Denmark pada tahun 1977–2014. Pasien IBD (n=76.477) dan individu yang tidak terdiagnosa IBD (n=7.548.259).	Seluruh sampel diikuti hingga terjadinya PD, emigrasi, kematian atau akhir penelitian. Pasien IBD dibandingkan dengan non-IBD dan risiko PD diperkirakan dengan <i>cox proportional hazard regression</i> .	Pasien dengan IBD memiliki risiko 22% lebih tinggi secara signifikan mengalami PD dibanding dengan individu tanpa penyakit IBD (HR=1.22; 95% CI 1.09 to 1.35).
Lin et al., 2016 Kohort	Pasien IBD (n=8373), grup kontrol non-IBD (n=33.492)	Pasien dengan IBD dan kontrol dari data NIHS untuk seluruh populasi Taiwan dari 2000 hingga 2011.	Insiden kumulatif PD secara signifikan lebih tinggi pada pasien IBD (log-rank P = 0,001) dibandingkan tanpa IBD.
Bialecka et al., 2007 Kohort	Total pasien (n=308) terdiri dari pasien PD [laki-laki (n=173); perempuan (n=135)] usia 34-88 tahun minimal memenuhi 2 dari 4 kriteria utama PD. Grup kontrol (n=220) dipilih acak [laki-laki (n=120); perempuan (n=100)].	Penelitian genomik DNA dengan menggunakan metode <i>PCR/RFLP assays</i> dengan modifikasi minor untuk melihat polimorfisme pada gen CARD15.	Frekuensi tertinggi secara signifikan pada total varian alel CARD15 didapatkan pada pasien PD (13,0%) dibandingkan subjek kontrol (8,0%, p<0,02). Sebanyak 24,0% pasien PD membawa minimal satu varian alel CARD15 dibandingkan 15,5% subjek kontrol yang sehat (p<0,02, OR=1,73).
Lippai et al., 2021 Kasus kontrol dan <i>in vivo</i>	Subjek anak dengan diagnosis IBD terbaru dan dengan kontrol. Tikus usia 7-8 minggu dengan injeksi <i>dextran sodium sulphate</i> (DSS)	Subjek dengan IBD didiagnosis dengan kriteria "porto" dan nilai aktivitas dinilai berdasarkan <i>Pediatric Crohn's Disease or Ulcerative Colitis Activity Index</i> (PCDAI/PUCAI). Biopsi diambil dari kolon subjek.	Terdapat perbedaan yang signifikan antara tingkat PARK7 mukosa anak-anak dengan CD dan UC. Studi <i>in vivo</i> menunjukkan bahwa faktor terkait IBD mempengaruhi sintesis PARK7.
Park et al., 2019 Kasus kontrol	Pasien IBD (n: 38.861) yang didiagnosis dalam rentang 2010-2013. Pasien kontrol tanpa IBD	Menggunakan data rekam medis NHIS, subjek IBD dan kontrol dipantau hingga kemunculan PD selama periode <i>follow up</i>	Risiko berkembangnya PD pada pasien IBD lebih tinggi secara signifikan daripada kontrol dengan (aHR :1,87). Risiko PD lebih tinggi

Penulis, Tahun Desain Studi	Subjek Penelitian	Metode	Outcome (Signifikansi)
	(n: 116.583) dipilih dengan rasio 1:3.	atau hingga desember 2015.	pada pasien <i>Crohn's</i> ($P = 0,023$) dan kolitis ulseratif ($P < 0,001$).
Camacho-Soto et al., 2018 Kasus kontrol	Kasus PD yang baru didiagnosis (n=89.790). Pasien kontrol >65 tahun n=118.095).	Studi menggunakan rekam medis tahun 2004-2009 untuk mengevaluasi hubungan PD dan riwayat penyakit IBD sebelumnya.	IBD dikaitkan dengan risiko yang rendah terhadap terjadinya PD. Kejadian PD berbanding terbalik dengan IBD secara tidak signifikan ($p = 0,006$).
Pinel Ríos et al., 2019 Potong lintang	Subjek (≥ 50 tahun) dibagi menjadi grup "Possible PD" (n=19.966), grup "Possible IBD" (n=7485).	Studi dilakukan berdasarkan catatan resep dan dispensasi obat elektronik (Receta XX) dari <i>Andalusian Public Health System</i> . Anonimitas dilakukan dengan <i>clinical record number masking</i> .	Terdapat hubungan saling berkebalikan antara angka kejadian IBD dengan terjadinya PD. IBD menunjukkan penurunan risiko PD dengan OR 0,75 (95% CI 0,57 hingga 0,98; $p=0,036$). Meningkatkan menjadi 0,94 (95% CI 0,72 hingga 1,23; $p=0,657$) setelah mengontrol usia dan jenis kelamin.
Clairembault et al., 2015 Potong lintang	Total subjek (n=42) terdiri dari pasien PD (n=31) usia 43-74 tahun dan pasien sehat (n=11) sebagai kontrol.	Pasien PD berasal dari klinik <i>movement disorder</i> di <i>Nantes University Hospital</i> , Prancis. Data diambil saat pasien PD kolonoskopi guna melihat perubahan morfologi intestinal.	Didapatkan adanya perubahan struktural epitel intestinal pada pasien PD dibandingkan pada subjek control secara signifikan ($p < 0,05$).
Villarán et al., 2010 <i>In vivo</i>	Tikus wistar jantan dengan berat 200-300 gram.	Tikus wistar jantan diberikan Dextrose 5% selama 7 hari untuk menginduksi UC.	Didapatkan peningkatan kadar sitokin inflamasi (TNF- α , IL-1 β , IL-6 dan C-reaktif protein) serum dan substantia nigra dari tikus dengan kolitis ulseratif secara signifikan ($p < 0,01$).

PEMBAHASAN

PD adalah penyakit neurodegeneratif kronis dan progresif yang ditandai oleh *gangguan* motorik dan non-motorik. Gejala motorik pada PD disebabkan oleh kehilangan neuron dopaminergik di striatum, sementara gejala non-motorik menunjukkan adanya kerusakan neuron di daerah selain dopaminergik (Berganzo et al., 2016). Etiologi pasti PD masih belum sepenuhnya dipahami, tetapi diduga terdapat peran faktor genetik dan lingkungan, seperti usia lanjut, riwayat keluarga dengan PD, stres oksidatif, obat-obatan, pestisida, mikrotrauma otak, serta kerusakan pembuluh darah fokal di otak. Diagnosis PD didasarkan pada gejala klinis seperti tremor, kaku otot, gerakan lambat, dan gangguan keseimbangan (Pezzoli & Cereda, 2013). Sebagai klinisi, mengidentifikasi penyakit yang memiliki presentasi serupa dengan PD merupakan komponen penting dalam proses diagnostik. Tidak ada uji diagnostik definitif untuk mengonfirmasi diagnosis PD. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)* adalah skala yang paling umum digunakan untuk menilai status klinis pasien PD (Martínez-Martín et al., 2015)

Tujuan utama dalam manajemen PD adalah meningkatkan kualitas hidup pasien. Terapi PD bersifat simptomatik yang berfokus pada perbaikan gejala motorik (misalnya, tremor, rigiditas, bradikinesia) dan non-motorik (misalnya, sembelit, kognisi, *mood*, gangguan tidur). Hingga saat ini, belum terdapat terapi farmakologis yang dapat menghilangkan progresivitas penyakit. Terapi berbasis dopamin umumnya membantu mengatasi gejala motorik awal. Gejala non-motorik memerlukan pendekatan yang tidak melibatkan dopamin (misalnya, penggunaan *selective serotonin reuptake inhibitor (SRRI)* untuk gejala psikiatri, *cholinesterase inhibitor*

untuk kognisi. Terapi rehabilitasi (terapi fisik, terapi okupasi, serta terapi wicara) dapat diterapkan untuk melengkapi terapi farmakologis. Prognosis PD bervariasi untuk setiap individu, tetapi secara umum, PD adalah penyakit progresif yang memburuk seiring berjalannya waktu (Armstrong & Okun, 2020).

IBD adalah kelompok penyakit kronis yang ditandai oleh peradangan pada saluran pencernaan, khususnya usus besar dan usus halus. IBD dapat terbagi menjadi kolitis ulseratif dan penyakit *Crohn's* (Guan, 2019). Faktor genetik menjadi aspek yang berperan penting dalam terjadinya IBD. Selain itu, riwayat keluarga, nutrisi, sosio-ekonomi, lingkungan, higienitas, rokok, riwayat apendektomi, penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), dan respons sistem kekebalan tubuh juga menjadi faktor risiko pada IBD (Hedin et al., 2014; Ng et al., 2015; Y. F. Wang et al., 2013). Faktor psikologis seperti stres juga dapat mempengaruhi perkembangan penyakit (Y. F. Wang et al., 2013). Kriteria diagnosa IBD dimulai dari mengevaluasi tanda dan gejala klinis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan laboratorium dan pencitraan. Temuan hematologi pada IBD termasuk anemia mikrositik, leukositosis, trombositosis, sitokin inflamasi, peningkatan *Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)* dan *C-Reactive Protein High-Sensitivity (hsCRP)*. (Krawiec & Pac-Kożuchowska, 2020a, 2020b; H. Wang et al., 2016; Yan et al., 2014) Kolonoskopi dan biopsi sering dilakukan untuk mengkonfirmasi diagnosis dan mengevaluasi tingkat keparahan peradangan (H. Wang et al., 2016).

Pendekatan yang holistik diperlukan dalam tatalaksana IBD untuk mengendalikan peradangan, meredakan gejala, dan mencegah komplikasi. Hingga saat ini, target terapi dari manajemen IBD berfokus pada proses imunologi yang terjadi. Farmakoterapi yang paling sering digunakan adalah termasuk kortikosteroid, imunomodulator, dan agen biologik, hingga tindakan pembedahan. Prognosis IBD bervariasi tergantung tingkat keparahan, respons terhadap terapi, dan faktor lainnya (Church et al., 2019; Guan, 2019). Mengingat peran peradangan usus dalam patogenesis PD, akan menentukan apakah mengendalikan aktivitas IBD dapat mengurangi risiko perkembangan PD. Dalam hal ini, identifikasi faktor risiko yang terkait dengan fase prodromal PD di antara pasien IBD memungkinkan intervensi awal yang dapat mengubah atau memperlambat perkembangan PD (Lee et al., 2021).

Patofisiologi terjadinya PD pada Pasien IBD

Patofisiologi terjadinya PD pada pasien IBD dapat diklasifikasikan menjadi beberapa teori yaitu teori inflamasi, teori *gut-brain axis*, penumpukan α -synuclein, dan mutasi *leucine-rich repeat kinase (LRRK2)*. Dari 15 studi yang telah dilaporkan, diantaranya terdapat studi observasional (n=1), kohort (n=7), kohort dan kasus kontrol (n=1), kasus kontrol (n=2), kasus kontrol dan *in vivo* (n=1) potong lintang (n=2), dan *in vivo* (n=1). Secara keseluruhan, didapatkan 11 studi yang membuktikan adanya peningkatan angka kejadian PD pada pasien dengan riwayat IBD secara signifikan. Hingga saat ini, penulis mendapatkan empat studi yang memiliki hasil kontradiktif dimana tidak ada hubungan yang signifikan terhadap kejadian IBD yang berkembang menjadi PD (tabel 1).

Teori Inflamasi

IBD dapat meningkatkan peradangan secara sistemik. Selain itu, peradangan usus kronis dapat menyebabkan degenerasi saraf dopaminergik dengan adanya gangguan *barrier sawar* darah-otak. Neurodegenerasi dopaminergik oleh 6-hidroksidopamin (6-OHDA) di SSP juga dapat menginduksi peradangan saluran cerna dengan merusak nukleus motorik dorsal saraf vagus (Noh et al., 2020). PD ditandai dengan disfungsi usus yang dapat dimulai lebih dari dua dekade sebelum timbulnya gejala motorik. Gejala konstipasi, peningkatan permeabilitas usus, disbiosis, dan peningkatan α -synuclein di saluran cerna yang berkaitan dengan kondisi

peradangan di saluran cerna (Pinel Ríos et al., 2019). Mekanisme perkembangan PD pada pasien dengan IBD dapat berkaitan dengan disfungsi sistem kekebalan tubuh, khususnya respon neuro-inflamasi bawaan, melalui pelepasan sitokin proinflamasi sebagai penyebab paling potensial. Selain itu, terdapat peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi (TNF- α dan IL-1 β) pada pasien PD dengan IBD (Lin et al., 2016). Kadar TNF- α meningkat pada substansia nigra dan striatum pada tikus PD yang disuntikkan 6-OHDA. Tingkat ekspresi TNF- α dan reseptor TNF- α R1 juga meningkat di daerah dopamin nigrostriatal dan cairan serebrospinal ventrikel pasien dengan PD, yang diduga berkaitan dengan degenerasi neuron dopaminergik di substansia nigra pars kompakta dan hilangnya terminal saraf dengan defisiensi dopamin di striatum (Noh et al., 2020).

Teori Gut-Brain Axis

Inflamasi kronis pada usus dapat menyebabkan inflamasi pada saraf melalui “*gut-brain axis*” yang diyakini memiliki hubungan antara fungsi otak dan fungsi saluran cerna (Kim et al., 2022). Hubungan tersebut meregulasi respon sistem imun di saluran cerna dan otak yang dipengaruhi oleh aktivitas mikrobiota di saluran cerna. Ketidakseimbangan mikrobiota di saluran cerna diduga berkaitan dengan penyakit saraf. Teori mengenai saluran cerna sebagai tempat awal terjadinya proses patologi PD berasal dari studi oleh *Sampson et al.* (2016), bahwa pentingnya mikrobiota usus dalam patofisiologi neuro-inflamasi dalam perkembangan defisit motorik pada tikus yang mengalami penumpukan protein α -synuclein (*Sampson et al.*, 2016).

Teori Penumpukan α -synuclein

Penumpukan protein α -synuclein dan perubahan mikrobiota di saluran cerna, dapat memicu inflamasi SSP. Agregasi α -synuclein yang abnormal pada usus yang mengalami inflamasi dapat menyebar melalui saraf vagus ke dalam SSP, yang berpotensi menjadi akumulasi α -synuclein di otak (Camacho-Soto et al., 2018). Pada studi *Braak et al.* (2006), munculnya α -synuclein pada patologi *lewy bodies* diawali dari saraf pada saluran cerna dan nukleus motorik dorsal pada nervus vagus di tahap awal PD (Braak et al., 2006). Progresivitas PD dapat dimulai dari adanya patogen yang merusak barier epitel intestinal. Hal ini membuat agen neurotropik yang menembus terminal axon pada pleksus submukosa, yang menginisiasi terjadinya PD karena patogen menyebar ke SSP melalui inervasi preganglion vagal pada usus (Lin et al., 2016).

Teori Mutasi Leucine-Rich Repeat Kinase (LRRK2)

Keterlibatan genetik dimana terjadi mutasi pada LRRK2 di perifer dan menyebar ke SSP mengakibatkan peningkatan faktor pro-inflamasi yang dapat ditembus barier sawar darah otak (Noh et al., 2020). LRRK2 adalah modulator penting dalam sistem kekebalan, yang ditemukan terlibat dalam regulasi respon inflamasi dan pembersihan α -synuclein sehingga menghubungkan PD dan IBD (Villumsen et al., 2019). Pada IBD dan PD juga ditemukan gen LRRK2 yang saling tumpang tindih (Kang et al., 2023). Hingga saat ini, telah banyak penelitian yang membuktikan bahwa terdapat hubungan antara IBD dan PD. Dalam penelitian Li et al. (2023), menyatakan terdapat hubungan yang signifikan antara IBD dengan risiko terjadinya PD terutama pada pasien dengan usia ≥ 60 tahun ($p=0,007$) (Li et al., 2023). Penelitian lain juga menyatakan terdapat korelasi statistik genetika yang signifikan antara PD dengan *Crohn's Disease* ($p=0,01$) dan kolitis ulseratif ($p=0,03$).

Villumsen et al. (2018) melalui penelitian kohortnya turut membuktikan bahwa pasien yang terdiagnosa IBD memiliki risiko 22% lebih tinggi mengalami PD dibanding dengan tanpa IBD (Villumsen et al., 2019). Studi kohort nasional di Swedia juga menyatakan bahwa risiko PD meningkat 30% pada pasien IBD. Angka kejadian ini meningkat seiring bertambahnya usia saat diagnosis IBD ditegakkan, dengan kelompok usia terbanyak >60 tahun (Weimers et al., 2019).

Terdapat pula penelitian dengan hasil kontradiktif. Pada studi Freuer et al. (2022) dinyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara terjadinya IBD dan PD ($OR_{IVW} = 0.98$; 95% CI: [0.93; 1.04]; $P = 0.48$). Penelitian tersebut menjelaskan bahwa IBD tidak secara langsung dapat menyebabkan timbulnya PD, namun lebih dikarenakan oleh mediator inflamasi yang merupakan faktor risiko dari PD itu sendiri. Akan tetapi, studi tersebut memiliki keterbatasan berupa subjek penelitian hanya keturunan Eropa, sehingga generalisasi untuk etnis lain terbatas dan dinyatakan bahwa faktor genetik hanya berkontribusi pada sebagian kecil dari patogenesis penyakit IBD dan PD (Freuer & Meisinger, 2022). Studi oleh Loosen et al. (2023) di Jerman yang mengobservasi perjalanan penyakit pasien yang terdiagnosa IBD selama kurang lebih 10 tahun menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara IBD baik itu UC atau CD terhadap PD ($HR_{CD} = 1.23$; 95% CI: 0.90–1.69 and $HR_{UC} = 0.96$; 95% CI: 0.75–1.23). Pada studi ini, diagnosis IBD sebelumnya dapat berpotensi menurunkan risiko PD karena penggunaan awal agen anti inflamasi. Akan tetapi, pada studi tersebut terdapat keterbatasan diantaranya tidak adanya informasi mengenai status sosioekonomi seperti pendidikan dan pendapatan maupun faktor risiko terkait gaya hidup pasien seperti merokok, olahraga, konsumsi alkohol yang dapat menyebabkan bias (Loosen et al., 2023).

Terapi Preventif PD pada Pasien IBD

Berbagai studi telah meneliti mengenai terapi yang dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya PD pada pasien IBD. Tatalaksana pasien IBD dengan mesalazin (asam 5-aminosalisilat (5-ASA)) atau derivatnya (sulfasalazine) dapat menjadi faktor protektif terhadap berkembangnya PD karena memiliki aktivitas anti-inflamasi (menghambat sintesis prostaglandin, leukotrien, nitrat oksida, IL-6), efek antiapoptotik, mengurangi fosforilasi oleh protein kinase yang diaktifkan-mitogen (pada p38 dan *c-Jun N-terminal kinases*), dan merubah komposisi mikrobiota secara kualitatif maupun kuantitatif (Pinel Ríos et al., 2019). Paparan terapi anti-TNF dikaitkan dengan penurunan insiden PD. Hal ini diduga karena anti-TNF bekerja di perifer untuk mengurangi inflamasi pada saraf, atau memasuki sawar darah otak yang rapuh (Peter et al., 2018). Belum adanya pembatasan studi yang pada populasi tertentu sehingga hasil studi literatur ini tidak dapat digeneralisasikan pada semua populasi. Penulis menyarankan dapat dilakukan penelitian lebih lanjut baik berupa studi klinis, telaah sistematis, maupun meta-analisis untuk membahas hubungan dan mekanisme antara IBD dengan risiko terjadinya PD, serta faktor penyakit komorbid lain.

SIMPULAN

Hubungan IBD dengan risiko terjadinya menjadi PD dikaitkan dengan berbagai teori diantaranya mekanisme inflamasi, gangguan gut-brain axis, penumpukan protein α -synuclein, dan mutasi gen LRRK2. Namun, didapatkan masih terdapat beberapa studi kontradiktif mengenai ada tidaknya hubungan IBD dengan terjadinya PD secara signifikan. Oleh karena itu, perlu penelitian lebih lanjut berupa telaah sistematis maupun meta-analisis untuk dapat mengetahui secara statistik mengenai signifikansi antara IBD dan PD.

DAFTAR PUSTAKA

- Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Ray Chaudhuri, K., & Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>
- Abramson, O., Durant, M., Mow, W., Finley, A., Kodali, P., Wong, A., Tavares, V., McCroskey, E., Liu, L., Lewis, J. D., Allison, J. E., Flowers, N., Hutfless, S., Velayos, F. S., Perry, G. S., Cannon, R., & Herrinton, L. J. (2010). Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *Journal of Pediatrics*, 157(2). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.024>

- Adamiak, T., Walkiewicz-Jedrzejszak, D., Fish, D., Brown, C., Tung, J., Khan, K., Faubion, W., Park, R., Heikenen, J., Yaffee, M., Rivera-Bennett, M. T., Wiedkamp, M., Stephens, M., Noel, R., Nugent, M., Nebel, J., Simpson, P., Kappelman, M. D., & Kugathasan, S. (2013). Incidence, clinical characteristics, and natural history of pediatric IBD in Wisconsin: A population-based epidemiological study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(6), 1218–1223. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318280b13e>
- Agrawal, M., & Jess, T. (2022). Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world. In *United European Gastroenterology Journal* (Vol. 10, Issue 10, pp. 1113–1120). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12317>
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Issue 6, pp. 548–560). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Berganzo, K., Tijero, B., González-Eizaguirre, A., Somme, J., Lezcano, E., Gabilondo, I., Fernandez, M., Zarranz, J. J., & Gómez-Esteban, J. C. (2016). Motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease and their impact on quality of life and on different clinical subgroups. *Neurología (English Edition)*, 31(9), 585–591. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2014.10.016>
- Bialecka, M., Kurzawski, M., Klodowska-Duda, G., Opala, G., Juzwiak, S., Kurzawski, G., Tan, E. K., & Drozdziak, M. (2007). CARD15 variants in patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroscience Research*, 57(3), 473–476. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2006.11.012>
- Braak, H., De Vos, R. A. I., Bohl, J., & Del Tredici, K. (2006). Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience Letters*, 396(1), 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.11.012>
- Camacho-Soto, A., Gross, A., Searles Nielsen, S., Dey, N., & Racette, B. A. (2018). Inflammatory bowel disease and risk of Parkinson's disease in Medicare beneficiaries. *Parkinsonism and Related Disorders*, 50, 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.008>
- Church, P. C., Ho, S., Sharma, A., Tomalty, D., Frost, K., Muise, A., Walters, T. D., & Griffiths, A. M. (2019). Intensified Infliximab Induction is Associated with Improved Response and Decreased Colectomy in Steroid-Refractory Paediatric Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 13(8), 982–989. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz019>
- Clairembault, T., Leclair-Visonneau, L., Coron, E., Bourreille, A., Le Dily, S., Vavasseur, F., Heymann, M. F., Neunlist, M., & Derkinderen, P. (2015). Structural alterations of the intestinal epithelial barrier in Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica Communications*, 3, 12. <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0196-0>
- Freuer, D., & Meisinger, C. (2022). Association between inflammatory bowel disease and Parkinson's disease: A Mendelian randomization study. *Npj Parkinson's Disease*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00318-7>
- Guan, Q. (2019). A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*, 2019.

<https://doi.org/10.1155/2019/7247238>

- Hedin, C. R., McCarthy, N. E., Louis, P., Farquharson, F. M., McCartney, S., Taylor, K., Prescott, N. J., Murrells, T., Stagg, A. J., Whelan, K., & Lindsay, J. O. (2014). Altered intestinal microbiota and blood T cell phenotype are shared by patients with Crohn's disease and their unaffected siblings. *Gut*, 63(10), 1578–1586. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306226>
- Kang, X., Ploner, A., Wang, Y., Ludvigsson, J. F., Williams, D. M., Pedersen, N. L., & Wirdefeldt, K. (2023). Genetic overlap between Parkinson's disease and inflammatory bowel disease. *Brain Communications*, 5(1). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad002>
- Kim, G. H., Lee, Y. C., Kim, T. J., Kim, E. R., Hong, S. N., Chang, D. K., & Kim, Y. H. (2022). Risk of Neurodegenerative Diseases in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Population-based Cohort Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 16(3), 436–443. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab162>
- Krawiec, P., & Pac-Kożuchowska, E. (2020a). Biomarkers and hematological indices in the diagnosis of iron deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Nutrients*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/nu12051358>
- Krawiec, P., & Pac-Kożuchowska, E. (2020b). Biomarkers and hematological indices in the diagnosis of iron deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Nutrients*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/nu12051358>
- Lee, H. S., Lobbetael, E., Vermeire, S., Sabino, J., & Cleynen, I. (2021). Inflammatory bowel disease and Parkinson's disease: Common pathophysiological links. In *Gut* (Vol. 70, Issue 2, pp. 408–417). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322429>
- Li, H. X., Zhang, C., Zhang, K., Liu, Y. Z., Peng, X. X., & Zong, Q. (2023). Inflammatory bowel disease and risk of Parkinson's disease: evidence from a meta-analysis of 14 studies involving more than 13.4 million individuals. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1137366>
- Lin, J. C., Lin, C. S., Hsu, C. W., Lin, C. L., & Kao, C. H. (2016). Association between Parkinson's disease and inflammatory bowel disease: A nationwide Taiwanese retrospective cohort study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(5), 1049–1055. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000735>
- Lippai, R., Veres-Székely, A., Sziksz, E., Iwakura, Y., Pap, D., Rokony, R., Szebeni, B., Lotz, G., Béres, N. J., Cseh, Á., Szabó, A. J., & Vannay, Á. (2021). Immunomodulatory role of Parkinson's disease 7 in inflammatory bowel disease. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93671-1>
- Loosen, S. H., Yaqubi, K., May, P., Konrad, M., Gollop, C., Luedde, T., Kostev, K., & Roderburg, C. (2023). Association between Inflammatory Bowel Disease and Subsequent Development of Restless Legs Syndrome and Parkinson's Disease: A Retrospective Cohort Study of 35,988 Primary Care Patients in Germany. *Life*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/life13040897>
- Martínez-Martín, P., Rodríguez-Blázquez, C., Alvarez, M., Arakaki, T., Arillo, V. C., Chaná,

- P., Fernández, W., Garretto, N., Martínez-Castrillo, J. C., Rodríguez-Violante, M., Serrano-Dueñas, M., Ballesteros, D., Rojo-Abuin, J. M., Chaudhuri, K. R., & Merello, M. (2015). Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism and Related Disorders*, 21(1), 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.10.026>
- Ng, S. C., Tang, W., Leong, R. W., Chen, M., Ko, Y., Studd, C., Niewiadomski, O., Bell, S., Kamm, M. A., De Silva, H. J., Kasturiratne, A., Senanayake, Y. U., Ooi, C. J., Ling, K. L., Ong, D., Goh, K. L., Hilmi, I., Ouyang, Q., Wang, Y. F., ... Sung, J. J. Y. (2015). Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: A population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut*, 64(7), 1063–1071. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307410>
- Noh, H., Jang, J., Kwon, S., Cho, S. Y., Jung, W. S., Moon, S. K., Park, J. M., Ko, C. N., Kim, H., & Park, S. U. (2020). The impact of Korean medicine treatment on the incidence of Parkinson's disease in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population-based cohort study in South Korea. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 1–17. <https://doi.org/10.3390/jcm9082422>
- Ou, Z., Pan, J., Tang, S., Duan, D., Yu, D., Nong, H., & Wang, Z. (2021). Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Frontiers in Public Health*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.776847>
- Park, S., Kim, J., Chun, J., Han, K., Soh, H., Kang, E. A., Lee, H. J., Im, J. P., & Kim, J. S. (2019). Patients with inflammatory bowel disease are at an increased risk of Parkinson's disease: A South Korean nationwide population-based study. *Journal of Clinical Medicine*, 8(8). <https://doi.org/10.3390/jcm8081191>
- Peter, I., Dubinsky, M., Bressman, S., Park, A., Lu, C., Chen, N., & Wang, A. (2018). Anti-tumor necrosis factor therapy and incidence of Parkinson disease among patients with inflammatory bowel disease. *JAMA Neurology*, 75(8), 939–946. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0605>
- Pezzoli, G., & Cereda, E. (2013). Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. In *Neurology* (Vol. 80, Issue 22, pp. 2035–2041). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318294b3c8>
- Pinel Ríos, J., Madrid Navarro, C. J., Pérez Navarro, M. J., Cabello Tapia, M. J., Piña Vera, M. J., Campos Arillo, V., Gómez García, M. R., Mínguez Castellanos, A., & Escamilla Sevilla, F. (2019). Association of Parkinson's disease and treatment with aminosalicylates in inflammatory bowel disease: A cross-sectional study in a Spain drug dispensation records. *BMJ Open*, 9(6). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025574>
- Qiu, Y., Ren, W., Liu, Y., Chen, W. er, Pan, X. hua, & Ren, J. jing. (2020). Disease burden of inflammatory bowel disease in China from 1990 to 2017: Findings from the global burden of diseases 2017. *EClinicalMedicine*, 27. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100544>
- Rogler, G., Singh, A., Kavanaugh, A., & Rubin, D. T. (2021). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. In *Gastroenterology* (Vol. 161, Issue 4, pp. 1118–1132). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.042>

- Rosen, M. J., Dhawan, A., & Saeed, S. A. (2015). Inflammatory bowel disease in children and adolescents. In *JAMA Pediatrics* (Vol. 169, Issue 11, pp. 1053–1060). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1982>
- Sampson, T. R., Debelius, J. W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G. G., Ilhan, Z. E., Challis, C., Schretter, C. E., Rocha, S., Gradinaru, V., Chesselet, M. F., Keshavarzian, A., Shannon, K. M., Krajmalnik-Brown, R., Wittung-Stafshede, P., Knight, R., & Mazmanian, S. K. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 167(6), 1469-1480.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>
- Taslim Pinzon, R., & Al Jody, A. (2019). Prevalensi Gejala Gangguan Gastrointestinal Pada Pasien Penyakit Parkinson Prevalence Of Gastrointestinal Symptoms On Parkinson's Disease Patients At Bethesda Hospital, Yogyakarta. In *JURNAL KEDOKTERAN YARSI* (Vol. 27, Issue 1).
- Van Den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Bernstein, A. L., Fross, R. D., Leimpeter, A., Bloch, D. A., & Nelson, L. M. (2003). Incidence of Parkinson's disease: Variation by age, gender, and race/ethnicity. *American Journal of Epidemiology*, 157(11), 1015–1022. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg068>
- Villarán, R. F., Espinosa-Oliva, A. M., Sarmiento, M., De Pablos, R. M., Argüelles, S., Delgado-Cortés, M. J., Sobrino, V., Van Rooijen, N., Venero, J. L., Herrera, A. J., Cano, J., & MacHado, A. (2010). Ulcerative colitis exacerbates lipopolysaccharide-induced damage to the nigral dopaminergic system: Potential risk factor in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 114(6), 1687–1700. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06879.x>
- Villumsen, M., Aznar, S., Pakkenberg, B., Jess, T., & Brudek, T. (2019). Inflammatory bowel disease increases the risk of Parkinson's disease: A Danish nationwide cohort study 1977-2014. *Gut*, 68(1), 18–24. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315666>
- Wang, H., Zhang, S., Yu, Q., Yang, G., Guo, J., Li, M., Zeng, Z., He, Y., Chen, B., & Chen, M. (2016). Circulating MicroRNA223 is a new biomarker for inflammatory bowel disease. *Medicine (United States)*, 95(5). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002703>
- Wang, Y. F., Ou-Yang, Q., Xia, B., Liu, L. N., Gu, F., Zhou, K. F., Mei, Q., Shi, R. H., Ran, Z. H., Wang, X. Di, Hu, P. J., Wu, K. C., Liu, X. G., Miao, Y. L., Han, Y., Wu, X. P., He, G. B., Zhong, J., & Liu, G. J. (2013). Multicenter case-control study of the risk factors for ulcerative colitis in china. *World Journal of Gastroenterology*, 19(11), 1827–1833. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i11.1827>
- Weimers, P., Halfvarson, J., Sachs, M. C., Saunders-Pullman, R., Ludvigsson, J. F., Peter, I., Burisch, J., & Olén, O. (2019). Inflammatory bowel disease and Parkinson's disease: A nationwide swedish cohort study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 25(1), 111–123. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy190>
- Yan, S. L. S., Russell, J., & Granger, D. N. (2014). Platelet activation and platelet-leukocyte aggregation elicited in experimental colitis are mediated by interleukin-6. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20(2), 353–362. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000440614.83703.84>