

## Periodontal Hastalıkların Alzheimer Hastalığı Üzerine Etkileri: Literatür Taraması

Ayla ÖZTÜRK <sup>1</sup>

### ÖZ

Beynin nörodejeneratif bir hastalığı olan Alzheimer Hastalığı (AH) ile diş yüzeyine tutunan bakterilerin sebep olduğu lokal inflamatuvar bir hastalık olan periodontitis arasında ilişkiyi gösteren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Klinik bulguları birbirinden tamamen farklı olan bu iki hastalığın gelişim sürecinde inflamasyonun anahtar rol aldığı bilinmektedir. Periodontitis, sistemik dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin ve C-reaktif protein seviyelerinin arttığı göz önüne alındığında, düşük dereceli bir sistemik hastalık olarak da tanımlanabilir. İnflamasyon AH'nın da önemli özelliklerinden biridir ve periodontitisin AH için risk faktörü olabileceği hipotezinin temelini oluşturur. İnflamasyon teorisinde periferik inflamatuvar sürecin amiloid birikimini tetiklediği görüşü ileri sürülmüştür. Periodontitis AH'nı farklı mekanizmalarla etkileyebilir. Bu mekanizmalara örnek olarak, a) periodontal patojenlerin beyne direkt invazyonu veya b) periodontal patojenlerin toksik ürünlerinin beyne ulaşması ve bunların toksik etkileri, ya da c) periodontitis kaynaklı proinflamatuvar moleküllerin sistemik dolaşımda sub-klinik dozda artması ve beynin bunlara uzun süre maruz kalması, literatürde ileri sürülmüştür. Bu teorilerle uyumlu olarak kilit periodontal patojenlerden biri olan *Porphyromonas gingivalis* AH'nın beyinlerinde, beyin omurilik sıvısında tespit edilmiştir. Yine farelere bu oral patojen verildiğinde beyne ulaştığı, AH'nın patolojik belirtileri olan nöroinflamasyon, amiloid plak oluşumu ve nörofibriler demetlerin ortaya çıkmasına sebep olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca AH olan bireylerin beyin dokularında bu patojenin virülans faktörü olan gingipainin arttığı gösterilmiştir. Farede gingipain inhibitörlerinin kullanılmasının enfeksiyonu hafiflettiği, Amyloid beta 42 (A $\beta$ 42) peptid birikimini ve nöroinflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Bu derlemenin amacı periodontitis ve AH arasındaki bağlantıyı gözden geçirecek her iki hastalık arasındaki ilişkiyi açıklayan en güncel kanıtları sunmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer hastalığı; inflamasyon; periodontitis; *P. gingivalis*.

### The Impact of Periodontal Diseases on Alzheimer's Disease: A Literature Review

#### ABSTRACT

Mounting evidence supports the link between Alzheimer's disease (AD), a neurodegenerative disease of the brain, and periodontitis, an inflammatory disease caused by bacteria attached to the tooth surface. It is known that inflammation plays a vital role in the pathogenesis of both diseases with totally different clinical symptoms. Periodontitis can be defined as a low-grade systemic disease, considering that the level of pro-inflammatory cytokines and C-Reaktif protein in the systemic circulation is increased. Inflammation is also one of the important features of AD and forms the basis of the hypothesis that periodontitis may be a risk factor for AD. In inflammation theory, it has been suggested that the peripheral inflammatory process triggers amyloid plaque accumulation. Periodontitis can affect cognitive functions through various mechanisms. The mechanisms proposed in the literature are: a) Direct invasion of microorganism into the brain, b) Toxic products of the periodontal pathogens can reach the brain and have a toxic effect, c) the increase in subclinical doses of pro-inflammatory molecules in the systemic circulation during the host response to periodontitis and the long-term exposure of the brain to these molecules due to the chronic nature of periodontitis. Consistent with these theories, one of the major periodontal pathogens, *Porphyromonas. gingivalis*, has been detected in AD brains and cerebrospinal fluid. When administered orally to mice, *P. gingivalis* travels to the brain and induces neuroinflammation, amyloid plaque formation, and neurofibrillary tangles, which are pathological hallmarks of AD. The virulence factor of this pathogen, gingipain, has been shown to be elevated in the brain tissue of people with AD. Interestingly, the use of gingipain inhibitors, a *P. gingivalis* proteinase, in mice alleviates infection, decreases Amyloid beta 42 (A $\beta$ 42) peptide accumulation and neuroinflammation. The purpose of

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

this review is to evaluate the link between periodontitis and AD and present the latest evidence explaining the relationship between both diseases.

**Keywords:** Alzheimer's disease; inflammation; periodontitis; *P. gingivalis*.

## GİRİŞ

Ağız diş sağlığı ve vücut sağlığı ayrılmaz bir bütündür. Kişilerin ağız ve diş sağlığını ihmal etmeleri durumunda uzun süre devam eden periodontal hastalıkların zamanla diş kaybı ile sonuçlanabileceği bilinen bir gerçektir. Fakat gerçekten oral enfeksiyonların etkisi diş kaybı ile mi sınırlıdır? Ağız sağlığının kişinin beden sağlığını etkileyebileceği konusundaki çalışmaların sayısı her geçen gün artmaktadır (1). Araştırmalar periodontal dokular gibi ağız komponentlerinin enfeksiyonları ile diyabet, kardiovasküler hastalıklar, inme, romatoid artrit ve kronik böbrek hastalıkları gibi çeşitli sistemik hastalıklar arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir (1). Son bulgular ayrıca periodontitisin Alzheimer hastalığı (AH) (2-5) gibi bir nörodejeneratif hastalığı içinde bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Gingivitis ve periodontitis gibi oral hastalıklar dünya genelinde en sık rastlanan mikrobiyal hastalıklardır. Bu inflamatuvar hastalıkların sebebi kompleks bir mikrobiyal biyofilm olan dental plak içinde yaşayan patojenik mikroorganizmalardır (1). Toplumun yaklaşık % 20 ila % 50 sinde periodontitis görülürken bunun % 15-20 de hastalığın ileri formu görülmektedir (6). Periodontitisin karakteristik özellikleri arasında kanama, dişeti dokularından pürülan bir akıntı, dişlerde aralanma, artan cep derinliği, alveolar kemik kaybı sayılabilir (7). Periodontitis sistemik dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinler ve C-Reaktif protein (CRP) seviyesinin yükseldiği göz önüne alındığında düşük dereceli sistemik bir hastalık olarak da tanımlanabilir (4). İnflamasyon AH'nda önemli özelliklerinden biridir (8, 9) ve periodontitisin AH için risk faktörü olabileceği hipotezinin temelini oluşturur (10).

İnflamasyon teorisi periodontitis sonucu oluşan sürdürülebilir sistemik inflamatuvar cevabın beyindeki inflamasyonu ivmelendirmesine atfedilmiştir (9). Beynin periodontal patojenlere, onların virülans faktörlerine ve aynı zamanda bu patojenlere karşı savaş sırasında üretilen inflamatuvar mediatörlere sistemik ya da lokal olarak uzun süre oldukça düşük seviyede dahi olsa maruz kalması AH'na yakınlığı olan bireylerde hastalık oluşumuna katkıda bulunmaktadır (8,10,11). Güncel çalışmalar AH ile periodontitis arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. AH kompleks hem genetik hem çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır (12). Herhangi bir mekanizmanın tamamen hastalığın etkeni olması mümkün değil. Hastalığın gelişimi 15-20 yılı alan uzun bir süreçtir. Yaş, cinsiyet, genetik yakınlık gibi bir çok faktör hastalıkta rol oynamaktadır (13). Ancak AH olma riskini artıran faktörler tespit edilmesi henüz tedavisi mümkün olmayan bu hastalığın başlangıcının geciktirilmesine katkıda bulunabilir. Bu derlemenin amacı periodontitis ve AH arasındaki bağlantıyı gözden geçirerek her iki hastalık arasındaki ilişkiyi açıklayan en yeni delilleri sunmaktır.

## Alzheimer Hastalığı

Yaşlılarda demansın (bunama) en sık görülen formu olan AH hafıza kaybı, bilişsel fonksiyonlarda azalma ile

karakterize santral sinir sisteminin kronik nörodejeneratif bir hastalığıdır (12). AH'nda hafıza kaybı klinik tablonun sık görülen ilk bulgusu olmakla birlikte, hastalığın ilerlemesiyle birlikte diğer zihinsel ve davranışsal bozukluklar artar ve zamanla hastalar günlük yaşam aktiviteleri yürütmeye bağımlı hale gelir. AH yaşlanmanın doğal bir sonucu değildir. Ancak yaşla birlikte hastalığın insidansı artış göstermektedir. Özellikle 65 yaşından sonra her 5 yılda bir hastalığın insidansı iki katına çıkmaktadır (14). 85 yaş ve üstü bireylerde ise görülme oranı % 50' ye kadar yükselmektedir.

AH'nın klinik olarak erken ve geç başlangıçlı olmak üzere 2 formu vardır. 65 yaşından önce ortaya çıkan erken başlangıçlı AH genetik bir geçiş gösterir. Hastalık üç spesifik genden (amiloid öncü proteini (APP) geni ve presenilin 1 ve presenilin 2 proteinleri genleri) herhangi birinde görülen mutasyonlar sonucunda gelişir (13). Bu mutasyonlar aynı zamanda geç başlangıçlı AH vakalarının da oldukça küçük kısmından sorumludur. Bu genler geç başlangıçlı AH'nın sadece sınırlı kısmından sorumlu olmasına rağmen bize AH patogenezi açısından ipuçları vermesi nedeniyle önemlidir. Örneğin bu gendeki mutasyonların AH hastalığının patogenezi üzerine ortak etkileri, APP metabolizmasında değişikliğe sebep olmaları ve Amyloid beta (A $\beta$ ) protein oluşumunu ve birikimini desteklemeleridir (15).

Geç başlangıçlı AH, hastalığın en yaygın görülen formudur ve bütün vakaların yaklaşık % 98'ini oluşturur. AH'nın geç formu kompleks, multifaktöriyel etiyojolojiye sahiptir. Hem genetik hem çevresel faktörler hastalığın etiyojisinde rol oynamaktadır. Bugüne kadar geç başlangıçlı AH ile tutarlı bir şekilde ilişkilendirilen tek genetik risk faktörü Apolipoprotein E dir (APOE) (12). Bu genin varyantı beyinde A $\beta$  protein birikimini artırmaktadır. Tek bir kopya APOE proteini taşıyan bireyler, APOE- $\epsilon$ 4 varyantını taşımayanlara göre 3 kat daha fazla AH olma riski barındırmaktadır (12). APOE- $\epsilon$ 4 geç başlangıçlı AH için tespit edilen en güçlü risk faktörü olmasına rağmen, AH ye yakınlıkta rol oynayan 20 lokustan sadece biridir. Interlökin-1 (IL-1) ve Tümör nekroz faktör - alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi çok sayıda gen AH ile sonuçlar tutarlı olmamakla birlikte ilişkilendirilmiş diğer genlerdir (5). Genetik faktörlerin yanı sıra sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi gibi çevresel risk faktörlerin AH gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (12).

## Alzheimer Hastalığının Patogenezi

AH'nın etiyojoloji ve patogenezinde rol alan moleküler mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın iki ana patolojik karakteristiği şunlardır: hücre dışında biriken A $\beta$  proteinleri senil plakları oluştururken, hücre içinde ise hiperfosforile olmuş tau proteinleri nörofibril yumakları oluşturur (8). Hastalık adını 100 yıl önce bu amiloid plakları AH hastanın beyinde mikroskop altında gösteren Alois Alzheimer dan almıştır (16). Ancak hastalığın tanımlanmasından itibaren bir asırdan fazla zaman (1906 yılı) geçmesine rağmen henüz hastalığın tedavisi bulunamamıştır. AH'nın patogenezi açıklayan 2 ana hipotez, amiloid kaskad hipotezi ve tau hiperfosforelasyon hipotezleridir. Bu klasik teoriye göre AH görülen senil plaklar, nörofibriller yumaklar (saçaklar) ve nöral kayıpların amiloid prekürsör proteininin metabolizmasında oluşan değişiklikler sonucu amiloid

maddesinin birikmesi ile ilişkilendirilmiştir (15). Lakin son zamanlarda AH'nın patogenezinde inflamasyon teorisi üçüncü bir mekanizma olarak ileri sürülmüştür (9). İnflamasyon teorisinde periferik inflamatuvar sürecin amiloid birikimini tetiklediği görüşü savunulmaktadır. İnflamasyon aynı zamanda periodontal hastalığın gelişim sürecinde anahtar rol oynamaktadır (17) ve AH ve periodontitis arasında bir bağlantı görevi yapabilir.

### **Periodontitisin Alzheimer Hastalığındaki Rolünü Açıklayan Biyolojik Mekanizmalar İnflamasyon Teorisi**

Periodontitis mikrobiyal dental plakta yer alan Gram negatif bakterilerin yol açtığı inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitis, sistemik dolaşımdaki inflamatuvar moleküllerde sürdürülebilir bir artmaya sebep olabilir (3,9). AH hatalarının beyinde medial temporal lobta ve kortekste görülen senil plaklara ve nörofibriller yumaklara lokal inflamatuvar cevabın eşlik etmesi inflamasyonun AH da ki rolünü göstermektedir (9,18). Periodontitisin sistemik inflamasyona katkısı ve sistemik inflamasyonun nörodejenerasyondaki potansiyel katkısı düşünüldüğünde AH ve periodontitis arasında ilişki olabileceği görüşü makuldür.

İnflamasyon teorisine göre, beyin, periodontal patojenlere, onların virülans faktörlerine ve aynı zamanda bu patojenlere karşı savaş sırasında üretilen inflamatuvar mediatörlere sistemik ya da lokal olarak uzun bir süre boyunca, düşük seviyede dahi maruz kaldığında, hastalığa yatkınlığı olan bireylerde beyindeki mikroglia hücrelerini aktive edebilir (10). Mikroglia hücreleri aktive oldukları zaman beyinde inflamasyona sebep olur. Bu da beyne sızan yeni patojenlerin yetersiz nötralizasyonuna sebep olur. Sonuç olarak, sürekli lokal inflamatuvar ortamdan kaynaklanan bu kısır döngü oluşur bu da beyinde nöron hücrelerinin ölümüyle sonuçlanarak AH oluşumuna katkıda bulunabilir (19). Buna ek olarak AH önemli patolojik bulgularından biri olan A $\beta$  proteininin antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmesi, bu teoriyi daha da kuvvetlendirmiştir (20). A $\beta$  proteininin beyinde mikroorganizmaları tutsak edip sınırlandırmak için salındığı ileri sürülmüştür. Bu da beyinde A $\beta$  üretiminin ve birikiminin enfeksiyon sonucu olabileceğini işaret etmektedir (19). Böylece, beyinde mikroorganizmaların bulunması A $\beta$  birikimini hızlandırabilir ve bu birikimde AH patogenezinde katkıda bulunur.

Periodontitisin AH oluşumuna katkısı olduğu ileri sürülen potansiyel hipotezleri şu şekilde sıralanmıştır: (3)

- a) Patojenlerin direkt etkisi
  - i) Periodontal patojenlerin sistemik dolaşıma katılarak beyin dokusuna direkt invazyonu
  - ii) Periodontal hastalık sonucu periodontal cepte artan virüslerin beyne ulaşması
- b) Periodontal patojenlerden kaynaklı virülans faktörlerinin ve endotoksinlerin beyne ulaşması
- c) Periodontal patojenlerin sebep olduğu sistemik inflamasyon. Periodontal patojenler ve onların endotoksinlerine karşı oluşan sub-klinik sistemik inflamatuvar cevabın artması.

#### **a) Patojenlerin direkt etkisi**

##### **i) Periodontal patojenlerin beyne invazyonu**

Periodontitis diş yüzeyinde dental plak içinde yaşayan bakterilerin sebep olduğu lokal inflamatuvar bir hastalıktır.

Periodontitis sırasında oluşan ülerasyon, bakterilerin ve onların toksinleri için sistemik dolaşıma giriş kapısı görevi görür. Bu hipotezde periodontal bakteriler direkt sistemik dolaşıma katılarak beyne ulaşabilir ve burada da var olan inflamatuvar süreci artırabilirler (5).

Bu görüşü destekleyen çalışmalar, Alzheimer hastalarının beyinlerinde periodontal hastalıklardan sorumlu periodontal patojenlerin tespit edildiği araştırmalardan gelmektedir (11, 21). Mikroorganizmalar, post-mortem doku örneklerinde AH olan bireylerde yaşları denk kontrol grubuna göre daha sık izole edilmiştir. Ayrıca bu mikroorganizmalar arasında periodontal patojen olan *Treponema denticola*'nın (21) AH olan bireylerin beyinde ve serobro spinal sıvılarında tespiti periodontal patojenlerin beyne ulaşabileceği hipotezini desteklemektedir. Yine kilit periodontal patojen olan *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), DNA'sının Alzheimer hastalarının beyinde tespit edilmesi periodontal patojenlerin AH patogenezindeki rolünü desteklemektedir (11). AH ile ilişkilendirilen diğer periodontal patojenler arasında *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Prevotella intermedia* sıralanabilir (22, 23). Hayvan modelinde ise fareler oral *P. gingivalis* ile enfekte edildiğinde, bu bakterinin beyinde kolonize olduğu ve (24) başlangıçta sağlıklı olan farelerin beyinde A $\beta$  proteininin birikiminde artış olduğu gözlemlenmiştir (18). Başka bir çalışmada ise, farede oral kavitenin *P. gingivalis* ile enfekte edilmesi beyin dokusundaki kompleman kaskadı aktivasyonunu tetikleyerek inflamatuvar cevabı başlattığı bulunmuştur (24).

Periodontal patojenlere karşı serum antikor seviyesi ile bilişsel aktivite testlerindeki performans arasındaki ilişki, kesitsel, vaka-kontrol ve prospektif çalışmalarda gösterilmiştir (17,25,26). Prospektif bir çalışmanın verilerinin kullanıldığı bir retrospektif çalışmada hiç bir hastalık belirtisi bulunmayan AH teşhisinin konulmasından yıllar önce toplanan serum örneklerinde, başlangıç aşamasındaki periodontal patojenlere karşı serum antikorları seviyesi, Alzheimer's hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (26). Bu örnekler, katılımcıların henüz bilişsel aktivitelerinin normal olduğu, AH teşhisi konulmadan yaklaşık 10 yıl önce toplandığı için, periodontal patojenler ile AH arasındaki bu ilişki, AH teşhisi konulduktan sonra hastaların periodontal sağlıklarını ihmal etmelerine bağlanamaz.

##### **ii) Periodontal Cep İçindeki Virüslerin Beyne Sızması**

Periodontitisin AH patogenezinde olası katkısı konusunda başka potansiyel bir mekanizmada, periodontitis olan hastaların periodontal ceplerinde hastalıkla viral yükün artması ve bu virüslerin beyne ulaşması ile olabileceği görüşüdür (27). Nitekim, Herpes simpleks virüs (HSV) ve Sitomegalo virüsleri (CMV) hem periodontal ceplerde (28,29) hem de AH hastaların beyin dokularında tespit edilmiştir (27,30). Hem HSV hem de CMV nörotropik virüslerdir ve aktivasyonlarının beyinde nöral kayba yol açtığı gösterilen virüslerdir. Aslında her iki virüs de periodontitisin patogenezinde direkt rol oynamaz. Ancak periodontal hastalıkla birlikte periodontal ceplerde viral yükün arttığı gözlemlenmiştir. Viral yükteki bu artışın ilerde AH riskini artırabileceği öne sürülmüştür (27).

Yaş ortalaması 80 olan 383 yaşlı bireyde yapılan 12 aylık uzun dönem çalışmasında, HSV 1, HSV 2 ve CMV enfeksiyonunun bilişsel fonksiyonlarda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu bulgular, bu virüslerin AH'ndaki rolünü desteklemektedir (31). İteğazi ve arkadaşları, latent virüslerin immün baskılama, stres ya da beyinde inflamasyonla aktive olabileceği görüşünü ileri sürmüşlerdir. Ayrıca AH için risk faktörü olan APOE-ε4 aleli taşıyıcılığının virüs aktivasyonunda veya virüsler tarafından oluşturulan hasarı artırmada rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (32).

Periodontal patojenlerin beyne ulaşabileceği ikinci bir yolun periferik sinir yolağı olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür. Beyinde ise trigeminal gangliyon potansiyel hedefidir. Bu yolu genellikle virüsler, özellikle herpes simpleks virüsü kullanır. İlâveten trigeminal gangliyonda oral treponomanın tespit edilmesi bu hipotezi desteklemektedir (21). Ayrıca trigeminal gangliyonda ve ponsta bakterilerin tespit edilmesi bu yol aracılığıyla bakterilerin beyne ulaşabileceği görüşünü desteklemektedir (21).

#### **b) Periodontal Patojen Kaynaklı Virülans Faktörleri**

Periodontitisin AH patogenezinin katkısı yalnızca direk mikroorganizmalarla değil aynı zamanda mikroorganizmaların yan ürünleri olan endotoksin ve virülans faktörleriyle olabilmektedir. (5) Bu görüşü destekleyen deliller post-mortem Alzheimer hastalarının doku örneklerinden gelmiştir. Post-mortem Alzheimer hastalarından alınan doku örneklerinde periodontitisin patogenezinde rol oynayan *P. gingivalis*'in virülans faktörü olan lipopolisakkarit (LPS) Alzheimer hastalarının beyinde tespit edilirken, benzer yaşta kontrol hastalarının beyinlerinde tespit edilememiştir (11).

Sistemik olarak sağlıklı gönüllüler (33) üzerinde yapılan bir çalışmada, oldukça düşük pirojenik olmayan dozda intravenöz LPS verilmesi, gönüllülerin depresyon ve kaygı bulguları geliştirmesine neden olmuş, ayrıca dil ile ilgili olan ve olmayan hafızasında önemli ölçüde bozulmalara sebep olmuştur (5,34,35). Bu sonuçlar nispeten hafif olsa da periferik enfeksiyonun insan beyinde etkisi olabileceğini göstermektedir.

Bu sonuçları destekleyen başka bir çalışma, *P. gingivalis* enfeksiyonu ve bunun sonucu yayılan virülans faktörlerinden biri olan gingipain molekülünün AH'nın patogenezinde rol olabileceğini göstermektedir (11, 24). *P. gingivalis*'in besin kaynağı ve enerjisi için önemli olan gingipain proteinini bloke eden molekülün farelere oral olarak verilmesi, beyinde bakteri yükünün azaltmış, Aβ proteininin üretimini bloke etmiş ve nörodejenerasyonu anlamlı bir ölçüde azaltmıştır. Sonuç olarak, beyinde *P. gingivalis* enfeksiyonuna karşı gelişen konak cevabını azaltmıştır (11).

#### **c) Periodontal Hastalık Sonucu Sistemik Dolaşımda Artan İnflamatuar Moleküller**

Patojenik bakteriye karşı oluşan lokal ve sistemik inflamasyon, periodontitis ve sistemik hastalıklara arasındaki ilişkiyi oluşturan diğer bir mekanizmadır (1, 22, 36). Periodontal patojenlerden ve bunlara karşı geliştirilen konak cevabı sırasında konak tarafından pro-inflamatuar mediatörler salınır. Periodontitiste lokal olarak üretilen pro-inflamatuar moleküller sistemik dolaşıma katılabilir. Böylece, periodontitis lokal bir hastalıkken sistemik hastalığa dönüşür (37). Periodontitis bu mediatörlerin

kaynağı olduğundan indirekt olarak AH riskini artırabilir (38). Dış yüzeyinde korunaklı plak içerisindeki bakteriler ve endotoksinleri, profesyonel olarak uzaklaştırılmadığı sürece, bu patojenlere karşı geliştirilen konak cevabı sırasında üretilen proinflatuar moleküller sistemik dolaşıma katılarak, düşük dozda da olsa sub-klinik seviyede sistemik inflamasyonu idame ettirirler. Aynı zamanda sistemik dolaşıma katılan bu pro-inflamatuar moleküllerin, kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin artmasına sebep olabileceği teorisi öne sürülmüştür. Bu sayede bu moleküller beyne giriş şansı elde edebilirler (9,38). Bu da bölgedeki mikroglial hücrelerin aktivasyonuna sebep olabilir. Bunun yanı sıra Aβ üretimini ve tau fosforilasyonunu tetiklerler. Bu durum nörolojik hasara ve bilişsel azalmaya ve sonrasında AH gelişimine yol açabilir (9,38). Böylece, periodontitis inflamatuvar durumu başlatarak ya da artırarak AH'na katkıda bulunabilir. Gerçekten de CRP, IL-1, IL-6 ve TNF-α sitokinlerin hem AH'nda hem de periodontitiste arttığı gösterilmiştir (6, 35).

Sonuç olarak, periferik inflamatuvar sitokinlerin seviyesindeki artışın ileride AH riskini artırabileceği ileri sürülmüştür. Periodontitis, bu mediatörlerin kaynağı olduğundan, bu hastalık dolaylı olarak AH riskini artırabilir (9, 38).

#### **Periodontitisin Alzheimer Hastalığında Rolünü Destekleyen Klinik Çalışmalar**

Çok sayıda çalışma AH dahil olmak üzere demans ve periodontitis arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Farklı coğrafyalarda yapılan kesitsel çalışmalar demans hastalarının bilişsel yeteneklerinde ki azalma ile diş kaybı, çürük diş sayısı, periodontal hastalık ve kötü ağız hijyeni arasında ilişki göstermiştir (39). Daha sonra gerçekleştirilen sistematik derlemeler (39-41) bu sonuçları desteklemiştir. Ancak bu çalışmalar kesitsel çalışmalar olduğundan ilişkinin yönü hakkında bize tam bilgi vermemektedir. Periodontal hastalık AH için bir risk faktörü olabileceği gibi; AH hastalarında zamanla bozulan kötü ağız hijyenine bağlı periodontal hastalıkta artmada olabilir. Bu sebeple kesitsel çalışmalardan sebep sonuç ilişkisi çıkarmak mümkün değildir. Ancak kesitsel çalışmalara paralel sonuçlar vaka-kontrol çalışmaları ve uzun dönem çalışmalardan da elde edilmiştir.

Vaka kontrol çalışmalarında hayatın erken dönemimde görülen diş kaybının (35 yaş ve öncesinde) AH ve diğer demansların riskini artırdığını göstermiştir (42, 43). Kondo ve ark. (43) 49 yaş ve üstü bireylerde gerçekleştirdiği yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş vaka kontrol çalışmasında hayatın erken döneminde dişlerinin yarısını kaybetmenin ve tam protez kullanımının AH için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Genetik faktörlerin kontrol edilebildiği tek yumurta ikizleri üzerinde yapılan başka bir vaka kontrol çalışmasında ise 35 yaş öncesinde görülen diş kaybı ve AH arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. İsveç'te gerçekleştirilen bu çalışmada diş kaybı olan ikizlerin kaybı olmayan kardeşlerine göre hayatlarının ilerleyen dönemlerinde AH olma ihtimallerinin 5,5 kez daha fazla olduğu tespit edilmiştir (42). Bu çalışmalarda diş kaybının hayatın ilk ve orta dönemlerinde henüz AH başlamadan görüldüğü düşünülürse motor yeteneklerin azalmasına bağlı kötü ağız bakımının diş kaybının sebebi olması mümkün değildir. Çalışmanın AH açığa çıkmadan önceki periodontal

durumu referans alması Alzheimer hastalarında görülen motor yeteneklerde azalmaya bağlı kötü ağız bakımının bu hastalarda daha fazla periodontitis görülmesine sebep olabileceği savını elimine etmektedir. Ne var ki, diş kaybı ile AH arasında ilişki gösteren çalışmaların kısıtlarından biri, periodontitisin AH patogenezindeki rolünü doğrudan desteklememesidir. Her ne kadar periodontal hastalıklar, diş kaybının en sık görülen sebebi olsa da; derin çürükler, endodontik problemler ve travma ve benzeri nedenlerle de diş kaybı olabilmektedir. Ancak bu çalışmalar bize ipuçları verebilir. Ayrıca diş kaybına ilaveten periodontal hastalıkların göstergesi olan klinik ataşman kaybı, cep derinliği, gingival indeks, plak indeksi ya da radyografik kemik seviyesi ile AH arasında ilişki gösteren çalışmalar periodontitisin AH için bir risk faktörü olabileceği görüşünü desteklemektedir (44-47).

Bu sonuçlarla uyumlu olarak prospektif gözlem çalışmasında aktif kronik periodontiti olan ve olmayan Alzheimer hastaları karşılaştırıldığında, aktif kronik periodontiti olan hastalarda altı aylık dönemde Mini Mental Durum Test (MMSE) skorları ile belirlenmiş bilişsel azalma tespit edilmiştir (48).

Longitudinal çalışmalarda AH ve periodontitis arasında sebep-sonuç ilişkisi gösterilmiştir. Tayvan da yapılan retrospektif bir uzun dönem çalışmada, 10 yıl ya da daha uzun süreli kronik periodontiti olan hastaların periodontal açıdan sağlıklı bireylere göre AH olma riskinin 1.7 kez daha fazla olduğu gösterilmiştir (49). Bu risk AH için risk faktörü olan sigara, alkol ve fiziksel aktivite gibi risk faktörleri istatistiksel olarak düzeltildikten sonra da devam etmiştir. Yine, ABD de rahibeler üzerinde gerçekleştirilen başka bir prospektif bir takip çalışması, eksik diş sayısının ileriki dönemde demans için bir risk faktörü oluşturduğu gözlenmiştir. Çalışmanın başlangıcında herhangi bir demans belirtisi göstermeyen rahibeler 12 yıl boyunca takip edildiğinde diş sayısı 10'un altında olan rahibelerde demans görülme riskinin 10 ve daha fazla dişi olan rahibelere göre 6.4 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (50). Ancak bu risk sadece APOE 4ε alel taşıyıcısı olmayan bireylerde gözlemlenmiştir. APOE4" alel taşıyıcılığı şimdiye kadar AH ilişkisi tutarlı bir şekilde gösterilmiş tek genetik polimorfizmdir. Bu riskin sadece apoe taşıyıcısı olmayan bireylerde görülmesi genetik etkinin periodontitisin etkisinden daha fazla olduğunu işaret etmektedir. Yine oldukça uzun 32 yıl süren prospektif bir çalışmada diş kaybı ve periodontal hastalık bilişsel azalma ile ilişkilendirilmiştir (51). Bütün bu çalışmalar periodontitisin AH için önemli bir risk faktörü olduğu hipotezini desteklemektedir.

Eğer periodontitis AH riskini artırıyorsa, periodontal tedavinin AH üzerine bir katkısı olabilir mi? Bunu test etmek isteyen bir çalışma başlangıç aşamasında MMSE skorları birbirine benzer olan denekleri periodontal tedaviden sonra 24 ay takip etmiş, çalışmada periodontal tedavi görmüş hastaların hiç tedavi almayan hastalara göre MMSE skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme gözlemlenmiştir (52).

## SONUÇ

İnsan ömrünün uzamasıyla AH gibi nörodejeneratif hastalıkların oranın da artış gözlenmektedir. Ne yazık ki bu hastalığın henüz kesin bir tedavisi bulunamamıştır. Bu nedenle, AH'nı etkileyen değiştirilebilir risk faktörlerinin tespit edilip düzeltilmesi bu hastalığın prevalansını

azaltabilir. Her geçen gün artan deliller kronik inflamasyonun AH için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Periodontitis mikrobiyal disbiyozis sonucu gelişen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Çok sayıdaki klinik, epidemiyolojik ve uzun dönem çalışmaları AH ile periodontitis arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Bütün bu bulgular ağız sağlığının ve erken tedavisinin ilerleyen yaşlarda görülebilecek AH riskini azaltabileceği görüşünü desteklemektedir.

**Yazarların Katkıları:** Fikir/Kavram: A.Ö.; Tasarım: A.Ö.; Literatür Taraması: A.Ö.; Makale Yazımı: A.Ö.; Eleştirel İnceleme: A.Ö.

## KAYNAKLAR

1. Seymour G, Ford P, Cullinan M, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13: 3-10.
2. Abbayya K, Puthanakar NY, Naduwinmani S, Chidambar Y. Association between periodontitis and Alzheimer's disease. *N Am J Med Sci.* 2015; 7(6): 241.
3. Cerajewska T, Davies M, West N. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. *Br Dent J.* 2015; 218(1): 29-34.
4. Cestari JA, Fabri GM, Kalil J, Nitrini R, Jacob-Filho W, de Siqueira JT, et al. Oral Infections and Cytokine Levels in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Controls. *J Alzheimers Dis.* 2016; 52(4): 1479-85.
5. Teeling J, Perry V. Systemic infection and inflammation in acute CNS injury and chronic neurodegeneration: underlying mechanisms. *Neurosci.* 2009; 158(3): 1062-73.
6. Demmer RT, Papapanou PN. Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000. 2010; 53: 28-44.
7. Armitage GC. The complete periodontal examination. *Periodontol* 2000. 2004; 34(1): 22-33.
8. Eikelenboom P, Hoozemans JJ, Veerhuis R, van Exel E, Rozemuller AJ, van Gool WA. Whether, when and how chronic inflammation increases the risk of developing late-onset Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2012; 4(3): 15.
9. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzic-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement.* 2008; 4(4): 242-50.
10. Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CS, et al. Periodontitis and Alzheimer's disease: a possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. *Front Aging Neurosci.* 2017; 9: 327.
11. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 2019; 5(1): eaau3333.
12. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2016; 12(4): 459-509.

13. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*. 2016; 12(3): 292-323.
14. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*. 2007; 68(5): 326-37.
15. Hardy J. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. *J Alzheimers Dis*. 2006; 9(3 Suppl): 151-3.
16. Alzheimer A. Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozess der Hirninde. *Neurologisches Centralblatt*. 1906; 25: 1134.
17. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res*. 2004; 83(2): 156-60.
18. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K, et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS One*. 2018; 13(10): e0204941.
19. Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2017; 5(7): 996-1009.
20. Gosztyla ML, Brothers HM, Robinson SR. Alzheimer's Amyloid- $\beta$  is an Antimicrobial Peptide: A Review of the Evidence. *J Alzheimers Dis*. 2018; 62(4): 1495-506.
21. Riviere G, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral Treponema in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral microbiol. immunol*. 2002; 17(2): 113-8.
22. Olsen I, and Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol*. 2015; 7: 29143.
23. B. ÖDD. In: FB Ü ed. *Periodontal ve Sistemik Hastalıklarda Mikrobiyal Etkileşim*. Ankara, Türkiye: Türkiye Klinikleri; 2020: 49-54.
24. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J. Alzheimer's Dis*. 2013; 36(4): 665-77.
25. Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind M, Scarmeas N, Wright CB. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2009; 80(11): 1206-11.
26. Stein PS, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012; 8(3): 196-203.
27. Itzhaki RF, Lin W-R, Shang D, Wilcock GK, Faragher B, Jamieson GA. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1997; 349(9047): 241-44.
28. Slots J. Update on human cytomegalovirus in destructive periodontal disease. *Oral microbiol. immunol*. 2004; 19(4): 217-23.
29. Socransky SS. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000*. 2002; 28: 12-55.
30. Aiello AE, Haan MN, Blythe L, Moore K, Gonzalez JM, Jagust W. The influence of latent viral infection on rate of cognitive decline over 4 years. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54(7): 1046-54.
31. Strandberg TE, Pitkala KH, Linnavuori KH, Tilvis RS. Impact of viral and bacterial burden on cognitive impairment in elderly persons with cardiovascular diseases. *Stroke*. 2003; 34(9): 2126-31.
32. Itzhaki RF, Wozniak MA. Herpes simplex virus type 1, apolipoprotein E, and cholesterol: a dangerous liaison in Alzheimer's disease and other disorders. *Prog. Lipid Res*. 2006; 45(1): 73-90.
33. Cohen O, Reichenberg A, Perry C, Ginzberg D, Pollmächer T, Soreq H, et al. Endotoxin-induced changes in human working and declarative memory associate with cleavage of plasma "readthrough" acetylcholinesterase. *J Mol Neurosci*. 2003; 21(3): 199-212.
34. Krabbe KS, Reichenberg A, Yirmiya R, Smed A, Pedersen BK, Bruunsgaard H. Low-dose endotoxemia and human neuropsychological functions. *Brain Behav. Immun*. 2005; 19(5): 453-60.
35. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58(5): 445-52.
36. Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, Rusinek H, Vallabhajosula S, Mosconi L, et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging*. 2015; 36(2): 627-33.
37. D'Aiuto F, Graziani F, Tetè S, Gabriele M, Tonetti MS. Periodontitis: from local infection to systemic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005; 18(3 Suppl): 1-11.
38. Watts A, Crimmins EM, Gatz M. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2008; 4(5): 865.
39. Maldonado A, Laugisch O, Bürgin W, Sculean A, Eick S. Clinical periodontal variables in patients with and without dementia—a systematic review and meta-analysis. *Clin. Oral Investig*. 2018; 22(7): 2463-74.
40. Leira Y, Dominguez C, Seoane J, Seoane-Romero J, Pias-Peleiteiro JM, Takkouche B, et al. Is periodontal disease associated with Alzheimer's disease? A systematic review with meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2017; 48(1-2): 21-31.
41. Wu B, Fillenbaum GG, Plassman BL, Guo L. Association between oral health and cognitive status: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2016; 64(4): 739-51.
42. Gatz M, Mortimer JA, Fratiglioni L, Johansson B, Berg S, Reynolds CA, et al. Potentially modifiable risk factors for dementia in identical twins. *Alzheimers Dement*. 2006; 2(2): 110-7.
43. Kondo K, Niino M, Shido K. A case-control study of Alzheimer's disease in Japan--significance of life-styles. *Dementia*. 1994; 5(6): 314-26.
44. Asher S, Stephen R, Mäntylä P, Suominen AL, Solomon A. Periodontal health, cognitive decline, and dementia: A systematic review and meta-analysis of

- longitudinal studies. *J Am Geriatr Soc.* 2022; 70(9): 2695-709.
45. Cebeci IA, Ozturk D, Dogan B, Bekiroglu N. Assessment of oral health in elders with and without Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Study. *Clin Exp Health Sci.* 2021;11(4): 849-55.
46. Guo H, Chang S, Pi X, Hua F, Jiang H, Liu C, et al. The effect of periodontitis on dementia and cognitive impairment: a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(13): 6823.
47. Ma K, Hasturk H, Carreras I, Dedeoglu A, Veeravalli J, Huang J, et al. Dementia and the risk of periodontitis: a population-based cohort study. *J. Dent. Res.* 2022; 101(3): 270-7.
48. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0151081.
49. Chen C-K, Wu Y-T, Chang Y-C. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 2017; 9(1): 56.
50. Stein PS, Desrosiers M, Donegan SJ, Yepes JF, Kryscio RJ. Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun study. *J Am Dent Assoc.* 2007; 138(10): 1314-22; quiz 81-2.
51. Kaye EK, Valencia A, Baba N, Spiro III A, Dietrich T, Garcia RI. Tooth loss and periodontal disease predict poor cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58(4): 713-8.
52. Yoneyama T, Yoshida M, Ohru T, Mukaiyama H, Okamoto H, Hoshiba K, et al. Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50(3): 430-3.