T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

PERİODONTAL HASTALIK VE ALZHEİMER HASTALIĞI İLİŞKİSİNDE İNFLAMATUVAR VE OKSİDATİF PARAMETRELERİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Elmas Ece YALÇINOĞLU

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Esra Sinem KEMER DOĞAN

HATAY- 2022

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

PERİODONTAL HASTALIK VE ALZHEİMER HASTALIĞI İLİŞKİSİNDE İNFLAMATUVAR VE OKSİDATİF PARAMETRELERİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Elmas Ece YALÇINOĞLU

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Esra Sinem KEMER DOĞAN

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: 21.DHU.001).

HATAY- 2022

Kabul onay

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca akademik deneyimi ve tecrübesi ile her daim yol gösteren, desteği ve emeği ile yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Esra Sinem KEMER DOĞAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkı sağlayan bölümümüzün değerli hocaları Doç. Dr. Osman Fatih ARPAĞ, Dr.Öğr. Üyesi Burak DOĞAN, Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül SARI'ya,

Bu projenin gerçekleştirilmesinde maddi desteğini esirgemeyen Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne,

Tez çalışmama katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Murat GÜNTELve Doç. Dr. Gülay GÜLBOL DURAN'a,

Tez çalışmam için klinik verilerin toplanmasında emeği geçen Sibel GÜMÜŞ ve bölümümüzün biricik hemşiresi Dürdane SONGUR'a,

Uzmanlık eğitimim vesilesiyle tanıştığım, mesai arkadaşı olmaktan çok yol arkadaşı olduğumuz ve bu yolda güzel anılar biriktirdiğim değerli yeruhelerim Demet ÜNAL, Merve BAHÇECİ ve Muhammet ATILGAN'a,

Hatay'a geldiğim ilk günden beri aile sıcaklığını hissettiğim, sofralarında her zaman bana da bir sandalye ayıran, güzel kalpli Seval Teyzem ve Yusuf Amcam başta olmak üzere Bahçeci ailesine,

Ne kadar uzak olsak da manevi destekleriyle her zaman yanımda hissettiğim, zor zamanlarımı kolaylaştıran varlıklarıyla hayatımı güzelleştiren değerlilerim Aslı KARADENİZ, Duygu YAVER, Damla PEK, Sibel BOZKURT ve Şilan TÜRKDOĞAN'a,

Hayatımın her döneminde varlıklarıyla bana güç veren, beni mutlu, huzurlu ve güvende hissettirmek için ellerinden geleni yapan, bugünümün mimarları ve en büyük motivasyon kaynağım olan en kıymetlilerim canım babam Yücel YALÇINOĞLU, canım annem Gülay YALÇINOĞLU ve biricik kardeşim Oğuzhan YALÇINOĞLU'na teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Alzheimer Hastalığı	4
2.1.1. Alzheimer Hastalığının Genetiği	6
2.1.2. Alzheimer Hastalığında Tanı	7
2.1.3. Alzheimer Hastalığı Evreleri	8
2.1.4. Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisi	10
2.1.5. Alzheimer Hastalığının Patogenezinde Nöroinflamasyonun Rolü	11
2.1.6. Alzheimer Hastalığında Ağız Sağlığının Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi	15
2.2. Periodontal Hastalıklar	16
2.2.1. Periodontal Sağlık	18
2.2.2. Gingivitis	19
2.2.3. Periodontitis	20
2.2.3.1. Periodontitisin Sınıflandırılması: Evre-Derece	21
2.2.4. Periodontal Hastalığın Etiyolojisi ve Patogenezi	24
2.2.5. Periodontal Hastalıkta İnflamatuvar Yük ve Hesaplanması: PEYA-PİYA	29
2.2.6. Periodontal Hastalık ve Sistemik İnflamasyon İlişkisi	31
2.3. Alzheimer Hastalığı ve Periodontal Hastalık İlişkisi	33
2.3.1. Alzheimer Hastalığının Periodontal Hastalık Üzerine Etkileri	33
2.3.2. Periodontal Hastalığın Alzheimer Hastalığı Üzerine Etkileri	34
2.3.2.1. Periodontal Patojenler	35
2.3.2.2. Sistemik İnflamasyon	37
2.3.2.3. Vasküler Değişiklikler	39
2.4. Oksidatif stres	40

2.4.1. Total Oksidan Seviye ve Total Antioksidan Seviye 42
2.5. Sitokinler 44
2.5.1. IL-1β 44
3. GEREÇ VE YÖNTEM 47
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması 47
3.2. Mini Mental Durum Testinin Değerlendirilmesi 48
3.3. Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi 48
3.3.1. Plak İndeksi 49
3.3.2. Gingival İndeks 49
3.3.3. Periodontal Cep Derinliği 49
3.3.4. Klinik Ataçman Seviyesi 50
3.3.5. Diş Eti Kanama İndeksi 50
3.3.6. PEYA ve PİYA hesaplanması 50
3.4. Salya Örneklerinin Toplanması 51
3.5. Kan Örneklerinin Toplanması 51
3.6. Biyokimyasal İşlemler 51
3.6.1. Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi ile ApoE genotiplerinin Belirlenmesi 51
3.6.1.1. Thermo Scientific GeneJET Genomic DNA Purification Kit ile DNA İzolasyonu 52
3.6.1.2. PCR ile ApoE Gen Bölgesinin Çoğaltılması 53
3.6.1.3. ApoE Genotiplendirme 55
3.6.2. Serum, Salya TAS ve TOS'un Biyokimyasal Analizi 56
3.6.3. Serum ve Salya IL-1β seviyelerinin Biyokimyasal Analizi 58
3.7. İstatistiksel Analiz 59
4. BULGULAR 60
5. TARTIŞMA 67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 82
7. KAYNAKLAR 83
EKLER 113
EK-1 113
EK-2 114
EK-3 115
ÖZGEÇMİŞ 116

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Nörotoksik Aβ peptit oluşumu……...11
Şekil 2.2. Mikrogliaların aktivasyonu ve nöroinflamasyon……...15
Şekil 2.3. Periodontitis patofizyolojizi, osteoklastogenezin aktivasyonu…….....29
Şekil 2.4. Periodontitis ve Alzheimer hastalığı arasındaki ilişki……35
Şekil 2.5. P.gingivalis ve gingipainlerin beyine etkisi……...37
Şekil 2.6. Periodontal hastalığın sistemik inflamasyon yoluyla Alzheimer hastalığına olan etkisi…….…39
Şekil 3.1. Örneklerin 56° C'de inkübasyonu…….……....52
Şekil 3.2. Pipetaj yapılan örnekler ve santrifüj işlemi, ardından Wash Buffer I solüsyonunun eklenmesi ….....…….……...52
Şekil 3.3. PCR için hazır hale gelen saflaştırılmış DNA……...53
Şekil 3.4. Jel elektroforezine marker yüklemesi……55
Şekil 3.5. PCR-RFLP yöntemi ile ApoE genotipleme analizi……...56
Şekil 3.6. BT-LAB marka ELISA kitlerinde kuyucuklara örnek ve streptavidin- HRP yüklemesi…….……....57
Şekil 3.7. Kuyucuklara tepkimeyi durdurucu solüsyon uygulanması ve örnek değerlerinin ELISA okuyucu ile spektrofotometrik okunması…..……..…..57
Şekil 3.8. FineTest ELISA kiti……..58

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

Çizelge 2.1. Yeni sınıflamaya göre periodontal hastalık evreleri (2017)……..……....23
Çizelge 2.2. Yeni sınıflamaya göre periodontal hastalık derecelendirmesi (2017)……..…....24
Çizelge 3.1. PCR reaksiyon karışım konsantrasyonları……54
Çizelge 3.2. PCR döngü koşulları…….....54
Çizelge 3.3. Kesim ürünlerini incelemek amacıyla hazırlanan reaksiyon karışımı konsantrasyonları…….……56
Çizelge 4.1. Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması…….……..…61
Çizelge 4.2. Alzheimer hastalarının Mini-Mental Durum Testi karşılaştırması…….……..….61
Çizelge 4.3. Grupların periodontal parametrelerinin karşılaştırılması……...…62
Çizelge 4.4. Gruplara göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması…….……....63
Çizelge 4.5. Tüm bireylerde periodontal parametreler ile biyokimyasal veriler arasındaki korelasyonlar……....65
Çizelge 4.6. Alzheimer hastalığına sahip ve bilişsel sağlıklı bireylerde periodontal parametreler ile biyokimyasal veriler arasındaki korelasyonlar……...66

SİMGELER VE KISALTMALAR

A. Actinomycetemcomitans	Aggregatibacter actinomycetemcomitans
Adas-cog	Alzheimer Hastalığı Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
AH	Alzheimer Hastalığı
AKYA	Ataçman kaybı yüzey alanı
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amiloid prekürsör protein
Aβ	Amiloid beta
$A\beta_{1-40}$	Aβ-Amiloid 1-40 peptidi
$A\beta_{1-42}$	Aβ-Amiloid 1-42 peptidi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BS	Bilişsel Sağlıklı
CRP	C-Reaktif Protein
ÇYA	Çekilme yüzey alanı
DÇ	Diş eti çekilmesi
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
DOS	Diş eti oluğu sıvısı
DSM	Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GOHAI	Geriatrik Ağız Sağlığı Değerlendirme İndeksi
HbA1c	Hemoglobin A1c
HSV	Herpes simpleks virüsü
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
KAS	Klinik ataçman seviyesi
KBB	Kan beyin bariyeri
LPS	Lipopolisakkarit
mm	Milimetre
MMDT	Mini mental durum testi

MMP	Matriks Metalloproteinaz
MSS	Merkezi sinir sistemi
NFY	Nörofibriler yumak
OPG	Osteoprotegerin
OSI	Oksidatif Stres İndeksi
P	Periodontitis
P.gingivalis	Porphyromonas gingivalis
PCD	Periodontal cep derinliği
PCR	Polimerizasyon Zincir Reaksiyonu
PCR-RFLP	Polimeraz Zincir Reaksiyonu Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi
PEYA	Periodontal epitelyal yüzey alanı
PİYA	Periodontal inflame yüzey alanı
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
PO	Periodontitis olmayan
PSEN 2	Presenilin 2
PSEN1	Presenilin 1
P-Tau	Hiperfosforile tau
RANKL	Nükleer faktör kappa-B ligand reseptörü
ROT	Reaktif oksijen türleri
SK	Sondlamada kanama
T.Denticola	Treponema denticola
T.Forsythia	Tannerella forsythia
TAS	Total antioksidan seviye
Th	T helper
TNF	Tümör nekroz faktörü
TOS	Total oksidan seviye
TREM	Miyeloid hücrelerde eksprese edilen tetikleyici reseptör
α	Alfa
β	Beta
ε	Epsilon

ÖZET

Periodontal Hastalık ve Alzheimer Hastalığı İlişkisinde İnflamatuvar ve Oksidatif Parametrelerin Rolü

Giriş ve Amaç: Alzheimer hastalığı (AH), dünya çapında yaşlanan popülasyonda oldukça yaygın olarak görülmektedir. Periodontal hastalık ve AH arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalarda periodontitisin AH gelişim riskini arttırabileceği ve bilişsel gerileme/azalma ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Bu çalışmanın amacı, periodontal hastalık ve AH arasındaki ilişkide periodontal inflame yüzey alanı (PİYA) ile serum/salya interlökin (IL)-1β, total oksidan seviye (TOS) ve total antioksidan seviye (TAS)'ı değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 26 AH ve 51 bilişsel olarak sağlıklı (BS) toplamda 77 birey dahil edildi. Bireyler periodontal durumlarına göre periodontitis (P) ve periodontitis olmayan (PO) şeklinde 2 alt gruba ayrıldı. Sosyodemografik bilgiler anket yardımıyla kaydedildi. AH grubuna bilişsel durumlarını değerlendirmek için mini-mental durum testi (MMDT) uygulandı. Katılımcıların klinik periodontal parametreleri [plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondalamada kanama yüzdesi (SK%), periodontal cep derinliği (PCD) ve klinik ataçman seviyesi (KAS)] ölçüldü ve PİYA hesaplandı. Hastalardan biyokimyasal analiz için kan ve salya örnekleri alındı. Serum/salya TOS, TAS ve IL-1β seviyeleri ELISA yöntemiyle analiz edildi. ApoE allel frekansları PCR yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: Yaş AH'de BS'ye kıyasla daha yüksek iken eğitim seviyesi, diş fırçalama, ara fırça kullanımı ve diş hekimine gitme sıklığı daha düşüktü (P<0,05). PO-AH'de PO-BS'ye kıyasla KAS hariç tüm periodontal parametreler daha yüksek iken diş sayısının daha düşük olduğu belirlendi (P<0,05). P-AH'de P-BS'ye göre Pİ, Gİ, SK% ve PİYA'nın arttığı saptandı (P<0,05). AH grubunda BS grubuna kıyasla heterozigot ApoE Ɛ4 alleli taşıma durumu daha yüksekti (P>0,05). P-AH'de PO-AH'ye göre MMDT skoru daha düşük tespit edildi (P>0,05). Biyokimyasal parametreler kıyaslandığında PO-AH'de PO-BS'ye kıyasla salya/serum TOS ve salya IL-1β daha yüksekti (P<0,05). P-AH'de P-BS'ye kıyasla serum TOS ve salya IL-1β daha yüksekti (P<0,05). P-AH'de PO-AH'ye göre salya TOS ve IL-1β daha yüksek, serum TAS seviyesi daha düşük bulundu (P<0,05).

Sonuç: Periodontal hastalık ve AH arasındaki ilişkide PİYA ile birlikte salya IL-1β, serum TOS ve TAS'ın belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimerler: Periodontal hastalık, Alzheimer hastalığı, İnflamasyon, Oksidatif Stres, Periodontal inflame yüzey alanı

ABSTRACT

The Role of Inflammatory and Oxidative Parameters in the Relationship between Periodontal Disease and Alzheimer's Disease

Introduction and Aim: Alzheimer's disease (AD) is very common in the aging population worldwide. In studies revealing the relationship between periodontal disease and AD, it is stated that periodontitis may increase the risk of developing AD and may be associated with cognitive decline/decrease. The aim of this study was to evaluate periodontal inflamed surface area (PISA) and serum/saliva interleukin (IL)-1β, total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS) in the relationship between periodontal disease and AD.

Material and Methods: A total of 77 individuals with 26 AD and 51 cognitively normal (CN) were included in this study. Individuals were divided into 2 subgroups according to their periodontal status as non-periodontitis (nP) and periodontitis (P). Sociodemographics were recorded with the help of a questionnaire. Mini-mental state exam (MMSE) was applied to the AD group to evaluate their cognitive status. Clinical periodontal parameters [plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP), periodontal pocket depth (PPD) and clinical attachment level (CAL)] of the participants were measured and PISA was calculated. Blood and saliva samples were taken from the patients for biochemical analysis. Serum/saliva TOS, TAS and IL-1β levels were analyzed by ELISA. ApoE allele frequencies were determined by PCR.

Results: While age was higher in AD compared to CN, education level, tooth brushing, use of intermediate brushes and frequency of going to the dentist were lower (P<0,05). While the number of teeth was lower, all periodontal parameters except CAL were higher in nP-AD compared to nP-CN (P<0,05). It was determined that PI, GI, BOP and PISA were increased in P-AD compared to P-CN (P<0,05). ApoE Ɛ4 allele was higher in the AD group compared to the CN group (P>0,05). MMSE score was found to be lower in P-AD compared to nP-AD (P>0,05). When biochemical parameters were compared, saliva/serum TOS and salivary IL-1β were higher in nP-AD compared to nP-CN (P<0,05). Serum TOS and salivary IL-1β were higher in P-AD compared to P-CN (P<0,05). In P-AD, salivary TOS and IL-1β were higher and serum TAS levels were lower than nP-AD (P<0,05). It was determined that GI, BOP, PISA, salivary IL-1β and TOS more increased, while serum TAS more decreased in P-AD coexistence compared to other groups (P<0,05).

Conclusion: It is thought that PISA, salivary IL-1β, serum TOS and TAS can be used as markers in the relationship between periodontal disease and AD.

Keywords: Periodontal disease, Alzheimer’s disease, İnflammation, Oxidative stress, Periodontal inflamed surface area

1.GİRİŞ

Periodontitis, dental plaktaki mikrobiyal patojenlere karşı oluşan konak immün yanıtı neticesinde periodontal dokularda yıkıma yol açan kronik inflamatuvar bir hastalıktır.[1] Başlangıç konak yanıtı, bakteriyel lipopolisakkarit (LPS)'lerin gingival konak hücreleri tarafından tanınmasıyla oluşmaktadır. Konak yanıtı tarafından üretilen eikozanoidler, reaktif oksijen türleri (ROT), matriks metalloproteazlar (MMP), kemokinler ve sitokinler gibi inflamatuvar moleküller periodontal hastalık patogenezinde önemli rol oynamaktadırlar.[2] Periodontitis sırasında mikrobiyal dental plak ve diğer lokal etkenlere bağlı olarak oluşan inflamasyonun kan dolaşımına inflamatuvar mediyatörlerin salınımına ve sistemik bir inflamasyonun oluşumuna neden olduğu belirtilmiştir.[3] Periodontitisin lokal etkisinin yanı sıra sistemik sağlıkta da olumsuz değişikliklere neden olabileceği[4] ve kardiyovasküler hastalık[5], diyabet[6], hiperlipidemi[7] gibi birçok sistemik hastalıkla, son zamanlarda da Alzheimer hastalığı (AH) ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.[8]

Alzheimer hastalığı, dünya çapında yaşlanan popülasyonda oldukça yaygın olarak görülmektedir.[9] Hafıza, düşünme, dil ve öğrenme kapasitesindeki aşamalı düşüşle karakterize demansın en sık görülen tipidir.[10] Alzheimer hastalığındaki bilişsel düşüş, ileri bilişsel işlevlerle ilişkili beyin bölgelerinde sinaptotoksik β-amiloid (Aβ) peptit plaklarının ve hiperfosforile tau proteinlerinden (P-Tau) oluşan nörofibriler yumakların (NFY) oluşumu ile ilişkilidir.[9] Alzheimer hastalığı patofizyolojisinde amiloid plakların sebep olduğu nörodejenerasyon göze çarpmaktadır.[9] Geleneksel görüş, Aβ birikintilerinin ve oligomerlerin mikroglianın aktivasyonunu tetikleyerek hali hazırda devam etmekte olan nörodejeneratif süreci şiddetlendiren inflamatuvar sitokin salınımına neden olduğu şeklindedir.[11] Güncel raporlar, vücudun başka yerlerindeki periferik enfeksiyonların beyindeki bu inflamatuvar süreci şiddetlendirebileceğini öne sürmektedir.[12] Alzheimer hastalığı etiyolojisi ve ilerleyişinde inflamasyonun potansiyel rolü ve periodontitisin sistemik inflamasyona olan katkısı düşünüldüğünde periodontitisin AH ilerleyişi ve görülme sıklığı için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir.[2]

Periodontitisin santral sinir sistemi homeostazını nasıl etkileyebileceğine ait varsayım mekanizmaları; bakterilerin kan dolaşımına translokasyonu (bakteriyemi) veya trigeminal sinir yoluyla beyine göçü [Porphyromonas gingivalis (P.gingivalis)], kan dolaşımı ile sistematik dolaşıma geçen veya periferal sinirler yolu ile beyine ulaşan proinflamatuvar

sitokinlerin üretimi şeklinde sıralanmaktadır.[13] Tüm bu mekanizmalar dışında proinflamatuvar sitokinlerin genetik polimorfizmleri, serebrovasküler patolojiler ve oksidatif stresin de bu iki hastalık arasındaki ilişkide rol oynayabileceği belirtilmiştir.[14] Periodontal hastalık ve AH arasındaki ilişki hem insan[12,15-22] hem de hayvan çalışmaları[17, 23-27] yoluyla gösterilmeye çalışılmıştır. Son dönemdeki kısa süreli kesitsel çalışmalarda, periodontitisin AH'de artmış bilişsel bozulma için bir risk faktörü olabileceği rapor edilmiştir.[19,21,28-30] Literatürde AH'li bireylerin periodontal parametrelerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir.[31] Yapılan uzun dönemli çalışmalarda ise periodontitisli bireylerin ileride AH'ye yakalanma riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir.[32,33] Periodontopatojenlere karşı oluşan konak yanıtının özellikle daha savunmasız yaşlı kişilerde beyin fonksiyonunu etkileyebileceği ve nörodejeneratif bozuklukların başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabileceği de rapor edilmiştir.[12]

Kemik rezorpsiyonuna yol açmasından dolayı doku yıkımı ile ilişkilendirilen, proinflamatuvar bir sitokin olan interlökin (IL)-1 özellikle yaygın inflamatuvar bozuklukların kritik belirleyicisi olarak tanımlanmıştır.[34] Interlökin-1 gen ailesinden akut faz proteini olan IL-1β, proinflamatuvar sitokin olarak periodontitis patolojisinde özellikle alveoler kemik kaybında anahtar rol oynamaktadır.[34] Birçok çalışmada IL-1β'nin hem AH[28, 35-38] hem de periodontitiste[39-42] daha yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir. Periodontal dokuların yıkımı sırasında meydana gelen hasarın çoğu aşırı IL-1β aktivitesine bağlanmış olup[43] periodontitis ile arasında anlamlı pozitif korelasyon varlığı bildirilmiştir.[44] Dahası, AH'ye sahip bireylerin beyin hücrelerinde IL-1β sentezinin arttığı[45] ve IL-1β sinyalinin engellenmesinin terapötik fayda sağlayabileceği dile getirilmiştir.[46] Literatürde yapılan deneysel çalışmalarda periodontitis indüklenen ratlarda hipokampal IL-1β seviyesinin daha yüksek olduğu ve IL-1β'nin AH-periodontitis ilişkisinde önemli rol oynayabileceği rapor edilmiştir.[47,48] Ayrıca periodontitis hastalarının periferik kanında IL-1β dahil inflamatuvar sitokinlerin yükseldiği ve bu inflamatuvar sitokinlerin AH'de görülen serebral inflamasyonu şiddetlendirebileceği de düşünülmektedir.[49]

Oksidatif stres, ROT üretimi ile organizmanın antioksidan kapasitesi arasındaki dengesizlik sonucunda oluşmaktadır.[50] İnflamatuvar yanıt sırasında üretilen oksidanlar ya hedef proteinlerle reaksiyona girmekte ya da farklı antioksidan sistemlerle nötralize edilmektedir.[50] Oksidatif stresi tanımlamak için spesifik biyobelirteçlerin belirlenmesi gerekliliğine rağmen total oksidan seviye (TOS) ve total antioksidan seviye (TAS)'ın

değerlendirilmesinin bugüne kadar keşfedilmemiş/keşfedilmiş tüm oksidan/antioksidan molekülleri tespit ederek daha doğru sonuç verebileceği savunulmaktadır.[51-53] Yapılan birçok çalışmada periodontitis hastalarında TOS'un daha yüksek,[53] TAS'ın ise daha düşük olduğu gösterilmiştir.[50,54,55] Ayrıca AH'de serum TAS'ın sağlıklı bireylerle kıyaslandığında daha düşük seviyede olduğu belirtilmiştir.[56,57] Yükselmiş TOS ve azalmış TAS ile birlikte oksidatif stres ve kolajen yıkımının AH'deki bilişsel bozulmada rol oynayabileceği düşünülmektedir.[58] Periodontitis kaynaklı serbest radikal üretiminin sistemik antioksidan savunmaları bastırdığı ve beyin dokusunu olumsuz etkileyebileceği öne sürülmektedir.[14] Oksidatif stres ürünlerinin hem periodontitis hem de AH'de artmış olması bu iki hastalık arasındaki ilişkideki ortak patogenez basamaklarından biri olabileceği fikrini düşündürmektedir.[2] Yapılan sınırlı sayıda deneysel çalışmada, AH-periodontitis birlikteliğinin kontrol grubuna kıyasla oksidatif stres belirteçlerini arttırabileceği[59,60] ve antioksidan ajanları azaltabileceği[61] gösterilmiştir.

Artan yaşam süresi ile AH çağımızda sık görülen hastalıklar arasında yerini almaktadır. Ayrıca periodontal hastalığın kümülatif etkileri düşünüldüğünde artan yaşla birlikte prevalansının arttığı da bilinmektedir. Çalışmamız periodontal hastalık ve AH arasındaki ilişkide periodontal inflame yüzey alanı ile serum/salya inflamatuvar (IL-1β) ve oksidatif (TOS, TAS) belirteçleri değerlendirerek bu iki hastalığa ait ortak patogenez basamaklarını açıklamayı hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

Demans davranışsal, zihinsel, duygusal bozulmayla karakterize, kişinin günlük aktivitelerini etkileyen hafıza ve diğer düşünme becerilerinde azalma gibi semptomlar gösteren, nörodejenerasyon sonucunda ortaya çıkan klinik tablo olarak tanımlanır.[62] Demans, bilişsel işlevin bozulması nedeniyle sosyal hayatı zorlaştıran hastalıklar için genel bir terim olarak kullanılmaktadır. Demans hastalıkları içerisinde AH, serebrovasküler demans, Lewy cisimcikli demans ve frontotemporal demans gibi başka hastalık türleri de bulunmaktadır.[63]

Demans kavramı binlerce yıldır var olmasına rağmen, temel klinik sendrom ve bununla ilişkili nörodejeneratif değişiklikler ilk olarak geçen yüzyılın başlarında keşfedilmiştir. 1907'de Aloysius "Alöis" Alzheimer, Almanya'daki Frankfurt Eyalet Akıl Hastanesi'nde yatan 51 yaşındaki Auguste Deter isimli hastasının semptomlarını dikkatlice incelemiştir.[64] Hastası öldüğünde beynini mikroskobik olarak değerlendirmek için o zamanlar yeni bir histolojik teknik olan gümüş boyama yöntemini kullanmıştır.[65] Sonrasında, şimdi adını taşıyan hastalığın ayırt edici özellikleri olacak nöritik plakları, NFY'yi ve amiloid anjiyopatiyi gözlemlemiştir.[65]

Alzheimer hastalığı, dünya genelinde 37 milyondan fazla insanı etkilediği düşünülen, hafıza, düşünce, dil ve öğrenme kapasitesinde ilerleyici düşüşle karakterize ve ölümle sonuçlanan en sık görülen demans türüdür.[65] Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün açıkladığı 2019 yılı küresel ölüm nedenleri raporunda AH yedinci sırada yer almaktadır.[66] Birleşmiş Milletler'in dünya çapındaki nüfus tahminlerini kullanan bir rapora göre 2050 yılına kadar 85 kişiden 1'ine AH teşhisi konacağı tahmin edilmektedir.[67] Bununla birlikte temel maruziyetlerde %20'lik bir azalmanın 2050 yılına kadar demans prevalansında %15,3'lük bir azalmaya yol açabileceği öne sürülmüş ve demansa yol açabilecek risk faktörlerini belirlemenin önemi vurgulanmıştır.[68] Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre ise 2023 yılında ülkemizde 65 yaş üstü yaşlı nüfus oranının %10'nun üzerine çıkacağı ve demans hastalıklarının sıklığının büyük bir hızla artmaya devam edeceği tahmin edilmektedir.[69]

Merkezi sinir sisteminin (MSS) çeşitli kısımlarında nöron ve sinaps kayıpları nedeniyle ortaya çıkan, bilişsel işlevlerde azalma, öz bakım yetersizlikleri, çeşitli

nöropsikiyatrik ve davranışsal bozukluklarla karakterize bu progresif nörodejeneratif hastalığın en erken belirtisi genellikle hafıza bozukluğudur.[70] Hastalık ilerledikçe, dil ve diğer bilişsel işlevlerde de artan bir bozulma olmaktadır. Adlandırma ve kelime bulmada ve daha sonra sözlü ve yazılı anlama ve anlatımda sorunlar ortaya çıkmaktadır. Görsel/uzamsal, analitik ve soyut akıl yürütme yetenekleri, muhakeme ve içgörü etkilenmektedir. Davranış değişiklikleri, sanrılar, halüsinasyonlar, sinirlilik, ajitasyon, sözlü/fiziksel saldırganlık ve disinhibisyon görülmektedir. Sonuçta, kendi kendine hijyen, yemek yeme, giyinme ve ambulatuvar yeteneklerde kayıp ve motor işlev bozukluğu oluşmaktadır.[70]

Nöronal hücre ölümünün neden olduğu aşamalı ve ilerleyen bir nörodejeneratif hastalık olan AH için risk faktörleri çevresel ve genetik olarak karşımıza çıkmaktadır.[71] Artan yaşın AH insidans ve prevelansı üzerinde etkili olduğu dile getirilmiştir.[72] Ayrıca 65 yaş sınırına göre erken veya geç başlangıçlı olarak sınıflandırılmaktadır.[73] Hem erken hem de geç başlangıçlı AH için hipokampusta atrofi ve entorhinal kortekste başlayan dejenerasyonun genetik bir rolü olduğu savunulmaktadır.[74] Amiloid prekürsör protein (APP), presenilin 1 (PSEN1), presenilin 2 (PSEN 2) genlerinin erken başlangıçlı otozomal dominant AH genetiğinde rol oynadığı düşünülmektedir.[74] Trizomi 21'in, erken başlangıçlı demans için bir risk faktörü olduğu dile getirilmiş ve Down sendromuna sahip hastalarda artmış amiloid plaklar gözlenmiştir.[75] Apolipoprotein E (ApoE) geninin 3 alleli de daha yaygın olan geç başlangıçlı AH için temel genetik risk faktörü olarak belirtilmiştir.[76] Genel olarak bakıldığında, travmatik kafa yaralanmaları, depresyon, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık, daha yüksek ebeveyn yaşı, sigara kullanımı, ailede demans öyküsü, artmış homosistein seviyeleri ve ApoE ε4 alleli varlığının AH riskini artırdığı bilinmektedir.[77] Dahası, Alzheimer hastası birinci dereceden bir akrabaya sahip olmak, AH riskini %10-30 arttırmaktadır.[78] Geç başlangıçlı Alzheimer hastası 2 veya daha fazla kardeşe sahip bireylerin, AH riskinin genel popülasyona kıyasla 3 kat arttığı da belirtilmiştir.[79-81] Diğer taraftan, yükseköğrenim, kadınlar tarafından östrojen kullanımı, antiinflamatuvar ajanların kullanımı, müzik aleti çalma gibi hobi etkinlikleri, sağlıklı beslenme ve düzenli egzersizin AH riskini azalttığı da gösterilmiştir.[80]

2.1.1. Alzheimer Hastalığının Genetiği

Alzheimer hastalığının 65 yaşından önce başlangıcı (Auguste Deter gibi), otozomal dominant bir şekilde kalıtımla geçen nadir görülen bir hastalık şekli olarak tanımlanmıştır.[63] Erken başlangıçlı hastalığa neden olan 3 genden (21. kromozomdaki APP, 14. kromozomdaki PSEN1 ve 1. kromozomda PSEN2) herhangi birinde mutasyon olduğu bildirilmiştir.[63] Presenilin 1 ve PSEN2, muhtemelen Notch sinyal yolu yoluyla γ-sekretaz aktivitesini artırarak APP'de aşırı üretime neden olmaktadır.[63] Bu 3 gendeki mutasyonlar, tüm vakaların yaklaşık %5-10'unu fakat erken başlangıçlı AH'lerin çoğunu oluşturmaktadır.[80] APP mutasyonları, Aβ peptidin artmış oluşumuna ve agregasyonuna yol açabilmektedirler. Presenilin 1 ve PSEN2 mutasyonları ise γ-sekretazın işlenmesine müdahale ederek Aβ agregasyonuna yol açmakta ve APP işlemede yer alan sekretaz kompleksinin (β ve γ) ayrılmaz bir bileşeni olan ürünleri ortaya çıkarmaktadır.[82,83]

Apolipoprotein E bilindiği üzere Aβ için afinitesi olan ve AH riskini arttıran ve lipid metabolizma düzenleyicisi olan genetik bir belirteçtir.[80] Apolipoprotein E genotipinin nöropatoloji ve AH için en güçlü yaygın risk faktörü olduğu bildirilmiştir.[84] İnsanlarda ApoE 3 farklı allelden kaynaklanan 3 farklı izoformda (ApoE ε2, ApoE ε3 ve ApoE ε4) bulunmaktadır. Bu alleller insanlarda 3 homozigot (ApoE ε2/ε2, ApoE ε3/ε3 ve ApoE ε4/ε4) ve 3 heterozigot (ApoE ε2/ε3, ApoE ε3/ε4 ve ApoE ε2/ε4) genotipe yol açmaktadır.[76] Genel olarak, popülasyonların %50-70'i ApoE ε3/ε3 genotipini, ε3 alleli gen havuzunun %70-80'ini, ε2 allelinin %5-10'unu ve ε4 allelinin %10-15'ini oluşturmaktadır.[76] Apolipoprotein E ε3/ε4 ve ApoE ε4/ε4 alleline sahip bireylerin AH için sırasıyla 3-4 ve 8-12 kat daha fazla riske ve çok daha erken başlangıç yaşına sahip olduğu rapor edilmiştir.[84] Apolipoprotein E ε4 allelinin AH'nin başlangıç yaşını 5-10 yıl kısalttığı da bildirilmiştir.[80] Ayrıca ApoE geninin, inflamatuvar mediyatörlerin mikroglialar tarafından ekspresyonunu etkilediği ve Aβ birikimini desteklediği ifade edilmiştir.[85,86] Demans ve AH için oldukça belirleyici olduğu bildirilen ApoE ε4 taşıyıcılığı durumunun[87] AH'nin 65 yaş sonrası ortaya çıkan daha sporadik ve ailesel formu ile ilişki olduğu gösterilmiştir.[80] Apolipoprotein E ε4 alleli varlığının (heterozigot veya homozigot durumda) AH gelişimi için en önemli risk faktörlerinden birisi olduğu da gösterilmiştir.[88] Fakat bir ApoE ε4 alleli varlığı her zaman AH'ye yol açmamaktadır. Heterozigot ApoE ε4 alleli taşıyan kişiler arasında yaklaşık %50'si AH iken homozigot alleli olanların %90'ında tespit

edilmiştir.[80] Apolipoprotein E ε4 alleli homozigot olan genç bir asemptomatik kadın birey, 75 yaşına kadar %40-45 oranında AH gelişme olasılığına sahipken, genel kadın popülasyonunda bu oranın %10-15 olduğu rapor edilmiştir.[89,90] Genç asemptomatik homozigot erkek bireyin 80 yaşına kadar AH gelişme riski %25-30 iken genel erkek popülasyonunda bu oranın %10-15 olduğu bildirilmiştir.[89,90]

2.1.2. Alzheimer Hastalığında Tanı

Alzheimer hastalığı tanısı, beyin dokusunun patolojik incelemesi sonucunda yüksek doğruluk oranıyla konulabilmesine karşın öncelikle hastadan ve yakınlarından detaylı bir hastalık öyküsü alınmasının şart olduğu belirtilmiştir.[91] Alzheimer hastalığı tanısı için bellekte görülen bozulmanın yanı sıra hastada en az bir bilişsel alanda işlevselliğini yitirecek ölçüde bozulma görülmesi gerekmektedir. En sık bozulma görülen diğer alanlar ise dikkat ve soyutlama olarak tanımlanmıştır.[91]

Alzheimer hastalığının klinik tanısı için yayınlanan ve yaygın biçimde kullanılan iki tanı ölçütü bulunmaktadır.[92] Bunlardan birisi Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği tarafından geliştirilen tanı ölçütüdür. Diğeri ise Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) ölçütüdür. Bu ölçütle ile hastada öğrenme ve bellek bozukluğunun olup olmadığı, afazi, apraksi, agnozi, yönetsel işlevlerde (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama gibi) bozukluğun görülüp görülmediği ve MSS ile ilişkili başka bir patoloji bulunup bulunmadığı gibi değerlendirmeler yapılmakta ve böylelikle AH tanısı konulabilmektedir.[93] Alzheimer tipi demans için DSM-IV kriterleri afazi, apraksi, agnozi veya yürütme işlevinin bozulması dahil olmak üzere bir veya daha fazla bilişsel alanın ve hafızanın bozulmasını içermektedir.[93] Bilişsel bozukluklar kademeli olarak ilerlemektedir. Fonksiyonel yetenekleri bozmaya yetecek şiddette ve diğer nörolojik veya psikiyatrik bozukluklarla açıklanamayan durumlar da ortaya çıkmaktadır.[93] Amerikan Nöroloji Akademisi uygulama parametresi bu kriterleri oldukça güvenilir bulmaktadır.[94]

Alzheimer tipi demansı diğer beyin patolojilerinden ayırabilmek ve başka olası nedenleri dışlayabilmek amacıyla bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografi ya da tek foton emisyon tomografi gibi çeşitli görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır.[93] Hasta öyküsüne ek olarak, Mini Mental Durum Testi

(MMDT),[95] Modifiye Mini Mental Durum Muayenesi,[96] Alzheimer Hastalığı Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (ADAS-cog),[97] Kokmen Kısa Mental Durum Testi[98] veya Klinik Demans Derecelendirme Ölçeğinin[99] hastalık teşhisinde oldukça yararlı olabileceği belirtilmiştir. Bu testlerin birbirlerine olan üstünlükleri henüz kanıtlanmamıştır.[93]

Mini Mental Durum Testi, bilişsel işlev düzeylerini belirlemek için yaygın olarak kullanılan bir psikometrik tarama değerlendirmesidir.[100] Demans değerlendirmelerinde tanı sürecinde klinik kullanım için tasarlanmış olup, hastalığın ilerlemesinin ve şiddetinin değerlendirilmesini kolaylaştırdığı iddia edilmektedir.[101] Mini Mental Durum Testi demansın değerlendirilmesinde fizik muayene, hasta öyküsü ve semptomları içeren muayenenin bir parçası olan hafıza, dikkat ve dil dahil olmak üzere çeşitli bilişsel işlevleri değerlendiren bir testtir.[95] Demansın nispeten hassas bir belirteci olduğu gösterilmiş olan MMDT'nin yüksek güvenilirliğe sahip olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir.[102,103] Diğer avantajları arasında, hızlı ve oldukça kolay yönetilebilmesi, standart bir puanlama sisteminin bulunması, birçok dile çevrilmesi ve dünya çapında önemli bir varyasyonun bulunmamasıdır.[100] Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmakta olup toplam 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir.[104] Alzheimer hastalığına sahip bireylerin hafıza bozukluğunun başlangıcından itibaren her yıl ortalama 3-4 puan kaybettikleri belirtilmiştir.[101]

Tüm bu yöntemlerin yanı sıra AH'nin kesin tanısı, ilerleyici demans bulguları olan hastalarda yapılan biyopsi ya da otopsi sonucunda hastalığa özgü patolojik bulguların saptanması ile konulabilmektedir. Klinik ölçütler ve laboratuvar teknikleri ancak olası AH tanısının konulmasına yardımcı olmaktadır.[105] Her ne kadar AH'nin kesin tanısı patolojik inceleme ile konulsa da klinik ölçütlerin kullanımı ile konulan olası tanının patolojik tanılarla %80-90 uyumlu olabileceği de bildirilmiştir.[106]

2.1.3. Alzheimer Hastalığı Evreleri

Alzheimer hastalığının belirli bir sınıflama sistemine entegre edilmesinin teşhis ve tedavi açısından faydalı olacağı düşünülmüştür.[107] Araştırmacılar, bilişsel bozulmanın ilerleyen doğasını daha iyi tanımlamak için bir dizi şema geliştirmişlerdir.[107-110] Günümüzde

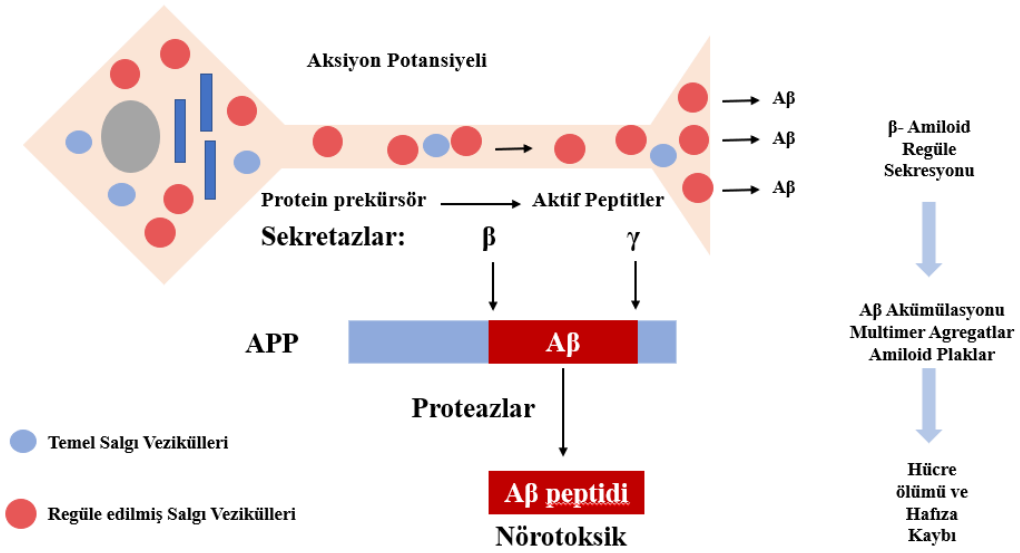
hastalığın teşhisi için Dr. Barry Reisberg tarafından geliştirilen AH'yi yedi evrede tanımlayan Reisberg Ölçeği oluşturulmuştur.[108]

- **Evre 1 (Bilişsel gerileme yok/normal):** Entelektüel işlev sağlam görünür. Hastalığın bu ilk aşaması, kişi bilişsel gerileme belirtileri göstermeye başladığında geriye dönük olarak tanımlanır ve MSS'de çeşitli patolojik süreçlerin devam ettiği varsayılmaktadır.
- **Evre 2 (Çok hafif bilişsel gerileme/unutkanlık):** Kişi cüzdan, anahtar, gözlük ve ilaç şişesi gibi ortak nesnelerin yerini unutmaya başlar ancak bunları bulmak için yeterli bilişe sahiptir. Hastalığın bu aşamasında, kişinin iletişim kurma yeteneği nispeten bozulmadan kalır.
- **Evre 3 (Hafif bilişsel gerileme/erken kafa karışıklığı):** Kelime seçimi ve tanıdık isimlerin hatırlanması zorlaşır. Kişi, değerli nesneleri sık sık kaybeder ve etkinlikleri planlama, organize etme ve sıralama becerisinde bir düşüş yaşar yani yürütme işlevinde bozukluk meydana gelir.
- **Evre 4 (Orta derecede bilişsel gerileme/geç kafa karışıklığı):** Hastada önemli kısa süreli hafıza kaybı mevcuttur. Kişisel olaylar hafızasında azalır ve sosyal geri çekilme meydana gelir. Artık önemli kişisel veya tıbbi bilgileri hatırlayamayabilir.
- **Evre 5 (Orta ila şiddetli bilişsel gerileme/erken demans):** Hasta artan kafa karışıklığı yaşar ve soruları doğru cevaplama konusunda tutarsızlık gösterir. Diş fırçası gibi tanıdık nesneleri tanıyamama veya tanımlayamama (agnozi) ve bunları ustaca ve amaçlı bir şekilde manipüle edememe (apraksi) genellikle bozukluğun bu aşamasında ortaya çıkar. Bu bozukluklar hastaya banyo yapma, giyinme, tuvalet yapma, hareket kabiliyeti sağlama (yatak veya sandalyeye oturup kalkma gibi) ve beslenme gibi günlük yaşam aktivitelerinde yardım edilmesini gerektirir.
- **Evre 6 (Şiddetli bilişsel gerileme/orta demans):** İletişim kötüleştikçe (afazi) kişi günlük aktiviteler ile ilgili kapsamlı yardıma ihtiyaç duyar. İdrar ve fekal inkontinans giderek yaygınlaşır.
- **Evre 7 (Çok şiddetli bilişsel gerileme/geç demans):** Hasta artık kendi bakımını gerçekleştiremez. Konuşma fonksiyonu olmayabilir veya anlaşılmaz hale gelebilir ve yutma güçlüğü çekilebilir. Bu hastalara yirmi dört saatlik bir bakım gereklidir.

2.1.4. Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisi

Alzheimer hastalığının patofizyolojisi ile ilgili tartışmalar, Alois Alzheimer'ın, hastalığın nöropatolojik özelliklerini, yani amiloid plakları ve hiperfosforile NFY formasyonun gözlemlediği 1907 zamanına kadar uzanmaktadır.[111] Bugüne kadar bu hastalığın karmaşık patofizyolojisi için en uygun açıklamayı sağlayabilecek doğrulanmış veya kabul edilmiş bir model bulunmamaktadır.[13] Hastalığın en önemli özelliği, hücre dışı Aβ plakların, P-tau proteinin ve intranöronal nörofibriler yumakların oluşumu ve ardından nöronal sinapsların kaybı ve nöronal dejenerasyondur.[112] Bu durum temel nörotransmiterlerin azalmasına yol açmaktadır.[112]

Alzheimer hastalığı patofizyolojisinde amiloid plak oluşumu göze çarpmaktadır. Amiloid plaklar, bir transmembran proteini olan APP'nin proteolitik yıkımı sonucunda oluşan 40 ve 42 aminoasit uzunluğunda Aβ proteini olarak tanımlanmıştır. Transmembran proteini olan APP iki yolak ile metabolize edilmektedir. Bunlardan ilki non-amiloidojenik yol olan, APP'nin α-sekretaz enzimi tarafından parçalandığı ve non-toksik ürünlerin açığa çıktığı metabolik yolaktır. Diğer amiloidojenik yolakda ise β-sekretaz ve γ-sekretaz enzimleri aracılığıyla parçalanan APP'den, Aβ'nın toksik formları olan Aβ 1-40 peptidi ($A\beta_{1-40}$) ve Aβ 1-42 peptidi ($A\beta_{1-42}$) meydana gelmektedir (Şekil 2.1).[113] Amiloid β proteininin yaklaşık olarak %90'ının $A\beta_{1-40}$ olduğu bulunmuştur. Ancak senil plak oluşumundaki amiloid birikiminin ana bileşeninin $A\beta_{1-42}$ formu olduğu ve bu durumun $A\beta_{1-42}$'nin daha fazla amiloidojenik özelliği nedeniyle ilk çöken peptit olmasından kaynaklanadığı rapor edilmiştir.[114, 115] Daha uzun ve fibriler forma dönüşmeye daha yatkın hidrofobik bir peptit olan $A\beta_{1-42}$'nin amiloid çökme eğiliminin bu özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.[116] Bunun neticesinde artan Aβ agregasyonu ile diffüz plaklar oluşmakta ve bunlar da beyinde yoğun nöritik plaklara dönüşmektedir.[117] Son çalışmalar Aβ oligomerlerinin sinaptik bozukluktaki rolünü vurgulamakta ve beyin fonksiyonlarının bütünlüğünü bozan diğer birkaç sinyal arasında en önemli mekanizma olduğunu öne sürmektedir.[118-121] Hücresel kompartmanlarda agrege olan nörotoksik Aβ, tau proteinin hiperfosforilasyonu ile birlikte mitokondriyal ve sinaptik hasara neden olarak hücresel fonksiyonların normal işleyişini bozmaktadır.[122] Alzheimer hastalığı patogenezinde Aβ hipotezi, artan Aβ birikiminin kademeli bir sinaptik kayıp ve nihayetinde bilişsel bozukluklara yol açan nöronal ölümle ilişkili göründüğünü varsaymaktadır.[123,124]



Şekil 2.1. Nörotoksik Aβ peptit oluşumu. (Hooper[113]'den uyarlanmıştır.)

Nörofibriler yumaklar ise mikrotübül ile ilişkili protein tau'nun hiperfosforile formlarından oluşmaktadır.[125] Mikrotübül ile ilişkili tau proteinin nöronlardaki mikrotübüllerin stabilitesinden sorumlu olduğu gösterilmiştir.[125] Hiperfosforile taunun mikrotübül stabilizasyonunu tehlikeye atarak sinaptik işlev bozukluğuna ve nörodejenerasyona yol açmaktadır. Tau'nun hiperfosforilasyonu, inflamasyon, oksidatif stres, tau kinazların up regülasyonu ve fosfatazların down regülasyonunun bir sonucu olarak meydana gelmektedir.[125] Nöronlarda bu tarz nörotoksik etkilere maruz kalma sinaptik disfonksiyon, asetilkolin eksikliği ve dejeneratif değişikliğe sebep olmaktadır.[126]

Nöronal hücre ölümü ve sinaptik kayıp alanları nörotransmiter yolakları büyük ölçüde etkilemektedir. Kolinerjik, serotoninerjik ve adrenerjik nöronların kaybını takiben asetilkolin, serotonin ve norepinefrin seviyeleri azalmaktadır.[127] Yolaklardan herhangi biri yoluyla aşırı Aβ oluşumu, beyinde doğuştan gelen inflamatuvar yanıtı tetikleyerek mikrogliayı aktive etmektedir. Aktive olan mikroglilar ise beyindeki nöroinflamasyon sürecini başlatmaktadır.[128]

2.1.5. Alzheimer Hastalığının Patogenezinde Nöroinflamasyonun Rolü

Periferik inflamatuvar mediyatörlerin ve patojenik ürünlerin beyindeki inflamatuvar reaksiyonları kötüleştirdiği kabul edilmektedir.[129] Önceleri, beynin, kan beyin bariyeri (KBB) varlığından dolayı immün hücrelerin girişini kısıtlayan "immün ayrıcalıklı" bir bölge

olduğuna inanılmaktaydı.[130] Kan beyin bariyeri beynin kan konsantrasyonundaki sürekli salınımlara maruz kalmasını önlemekte ve besinlerin ve ürünlerin beyne/beynin dışına taşınmasına yardımcı olmaktadır. Sağlıklı bir insanda, normal fizyolojik koşullar altında, düşük konsantrasyonlarda olsa da KBB boyunca bağışıklık hücresi göçü meydana gelebildiği belirtilmiş[130-132] ve bu durumun MSS'nin bağışıklık yanıtını için temel koşul olduğu dile getirilmiştir.[14]

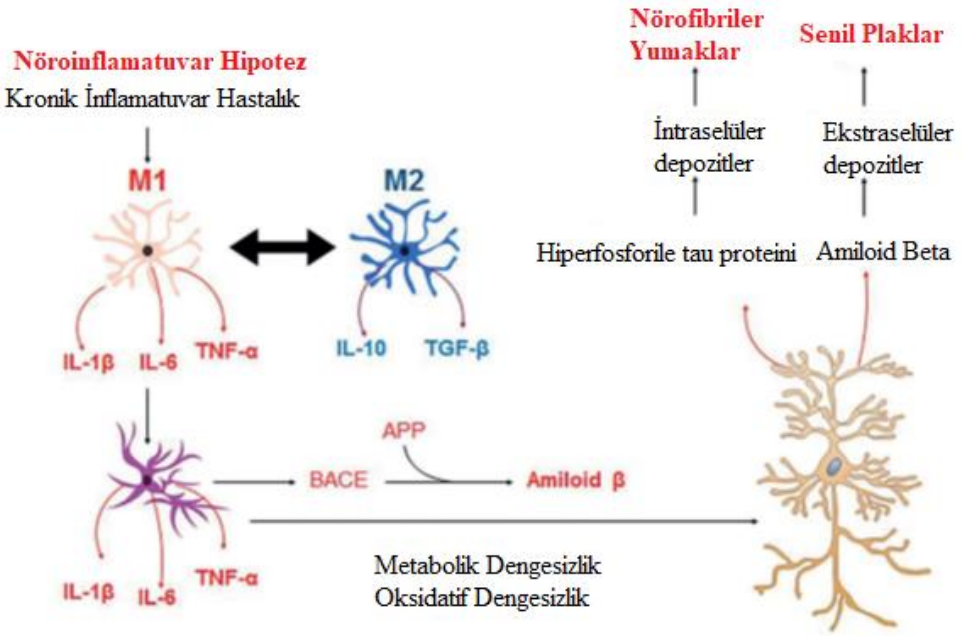
Alzheimer hastalığı dahil olmak üzere birçok MSS hastalığında ve normal yaşlanma sırasında KBB'de periferik immün hücrelerin, IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin geçişini kolaylaştıran bazı değişiklikler meydana gelmektedir.[130] Periferal immün hücreler ve inflamatuvar mediyatörler beyin vaskülatüründeki endotel reseptörlerine KBB'nin kohezyonunu engelleyen diğer aracıların (örneğin, endotel hücre adezyon molekülleri, kemokinler, nitrik oksit ve prostaglandinler) salınmasıyla bağlanmaktadırlar.[133,134] Kan beyin bariyeri boyunca lökosit geçişinin AH'nin gelişiminde erken bir olay olduğu bildirilmiştir.[130] Bazı raporlar, afferent nöronların doğrudan vagal duyusal sinir aktivitesini uyaran IL-1 gibi periferik sitokinlere doğrudan yanıt verdiğini belirtmiştir.[135,136] Alzheimer hastalığı patogenezinde beyindeki inflamasyonun önemli rol oynadığı düşünülmektedir.[137] Beyindeki inflamasyon Aβ birikimini arttırmaktadır.[128] Diğer taraftan, Aβ birikimi sinaptik hasara ve nöronal hasara yol açan inflamatuvar bir yanıta neden olmaktadır.[138] Son zamanlarda AH'li hastalarda inflamatuvar cevabı kontrol eden moleküllerden biri olan myolid hücrelerden eksprese edilen tetikleyici reseptör (TREM2) geninde mutasyonlar tespit edilmiş ve AH patogenezinde inflamatuvar cevabın önemi yeniden anlaşılmıştır.[139] Merkezi sinir sisteminde bağışıklık sistemi son derece basittir, edinilmiş bir bağışıklık sistemi yoktur ve bağışıklık tepkisi doğal bağışıklık sistemi tarafından oluşturulur.[137] Mikroglialar, sinir sisteminin gri ve beyaz maddesi boyunca dağılmış mezodermal kökenli MSS'de yerleşik makrofajlar olarak tanımlanmaktadır.[140] Mikroglia beyindeki mikro ortam stabil olduğunda ve normal MSS işlevini sürdürdüğünde uykuda kalmaktadır.[141] Mikroglial hücrelerin işlevi, duruma bağlı olarak zarar verici veya koruyucu yönde olmaktadır.[142,143] Sağlıklı bireylerde mikroglial hücreler, Aβ plaklarını temizleyerek nöroprotektif bir işlev görür.[144] Mikroçevrede bir değişiklik meydana geldiğinde mikroglia aktif duruma geçmekte ve sinapslara etki ederek yabancı maddelerin uzaklaştırılmasını sağlamaktadır.[145-147] İlerleyen yaş ve genetik yatkınlıkla birlikte mikroglial hücrelerin normal nöroprotektif kapasitesi tehlikeye girmekte ve MSS içinde kronik inflamatuvar yanıtın kalıcı olmasına

neden olmaktadırlar.[148,149] Ayrıca beynin mikroglial hücreleri sistemik inflamatuvar sinyallere maruz kaldıklarında nörotoksik maddeler üretme yönünde bir değişikliğe neden olmaktadırlar. Mikroglial hücrelerin bu tepkisi sistemik inflame sinyallere koruyucu bir tepki sağlamak yerine AH patogenezine katkıda bulunmalarına neden olmaktadır. Aktive mikroglial hücreler olarak adlandırılan indüklenmiş mikroglial hücreler, morfolojisini değiştirmekte, hücre antijenlerini salgılamakta ve proinflamatuvar faktörlerin kontrolsüz ekspresyonuyla sonuçlanmaktadır.[150] Merkezi sinir sistemi enfeksiyonuna ve çeşitli nöroinflamasyonlara katkıda bulunan bakteriyel LPS ve Aβ gibi maddeler mikroglianın aktivasyonunda rol oynamaktadır.[151,152] Aktive edilmiş mikroglianın proliferatif fagositoz ve antijen sunumu yeteneğe sahip olduğu ve böylece lezyon bölgesindeki hasarlı sinir hücrelerini ortadan kaldırabileceği belirtilmiştir. Ayrıca beyinde Aβ ve anormal tau proteininin temizlenmesi ve nörotrofik ve nöroinflamatuvar faktörlerin üretimi gibi AH patolojisiyle ilişkili anahtar süreçleri düzenleyen bir immün gözetim sistemi de oluşturmaktadır. Aktif mikroglia sinirleri onarmak için sitokinler ve kemokinler dahil olmak üzere çeşitli humoral faktörleri de serbest bırakmaktadır. Öte yandan, bu faktörlerin aşırı salınımı nöropatiye neden olduğu da bildirilmiştir.[153,154] Aktive edilmiş mikroglial hücrelerden tümör nekroz faktörü (TNF)-α, IL-1β, IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) gibi proinflamatuvar sitokinler salınmaktadır. Bu artan proinflamatuvar sitokinler ve CRP, daha sonra ek $A\beta_{1-42}$, P-Tau ve proinflamatuvar moleküller üretmek üzere glial hücreleri parakrin veya otokrin yolaklar ile uyarabilmektedirler. İnflamatuvar aracıların hem glial hücreleri uyararak hem de moleküler yolları aktive ederek ikili bir rol oynadığı ve böylelikle nörodejenerasyona yol açtığı gösterilmiştir.[155] İnflamatuvar durum kalıcı olduğunda mikroglia ve astrositler fenotiplerini reaktif hücrelere değiştirmekte, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını arttırmakta ve nöronlarda Aβ üretimini ve hiperfosforilasyonunu arttırarak metabolik, enerjik ve oksidatif bir dengesizlik oluşturmaktadırlar (Şekil 2.2).[156]

Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların lezyonlarında aktif mikrogliaların biriktiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle mikroglianın, AH patogenezinde derinden rol oynadığı düşünülmektedir.[142] Alzheimer hastalarının otopsi örneklerinde beyinlerinde senil plaklar etrafında aktif mikroglia birikimi görülmüştür.[137] Hafif sistemik inflamasyonun bilişsel işlevi ve hipokampal kapasiteyi azalttığı ayrıca AH gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir.[157,158] Alzheimer hastalığına sahip

hastalarda serum TNF-α seviyeleri yükseldiği ve bu durumun aynı zamanda bilişsel işlevdeki düşüşle ilişkilendirilebileceği bildirilmiştir.[159]

Alzheimer hastalığı hastalarının ölüm sonrası alınan beyin dokusunda senil plaklar incelendiğinde nöroinflamasyonun AH patogenezine katkısına işaret edilmiştir.[160] Bu fikre daha fazla destek, AH hastalarının beyninde ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'da çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin yükseldiğini ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların kronik kullanımının AH gelişme riskini azalttığını gösteren bir dizi epidemiyolojik çalışmadan gelmiştir.[161,162] Ayrıca uzun süredir nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanan romatoid hastalarda AH riskinin yaklaşık altıda bire düştüğü de bildirilmiştir.[163] Geleneksel görüş Aβ peptitlerinin, halihazırda devam etmekte olan nörodejeneratif süreci şiddetlendirdiğini, inflamatuvar sitokin salınımına neden olduğunu, mikroglianın göçü ve aktivasyonunu tetiklediğini varsaymaktadır.[119] Bununla birlikte diğer bir görüşe göre de Aβ birikintilerinden ziyade nöroinflamasyonun hastalığın patogenezinde merkezi bir role sahip olduğu bildirilmiştir.[11,162] Periferik sistemik inflamasyonun AH'de nörodejenerasyonun ilerlemesini şiddetlendirmekle kalmayıp, aynı zamanda hastalığın gelişiminde de temel bir rol oynayabileceği bildirilmiştir.[11,164] Alzheimer hastalığı, senil plaklarda bulunan $A\beta_{1-42}$, NFY'ları içeren P-Tau proteini veya dejenere nöronların bileşenleri dahil olmak üzere inflamasyonu indükleme eğilimindedir.[128] Bu patolojik değişikliklerin sırayla mikroglial hücreleri uyarması muhtemeldir.



Şekil 2.2. Mikrogliaların aktivasyonu ve nöroinflamasyon. (Sansores ve ark.[156]'dan uyarlanmıştır.)

2.1.6. Alzheimer Hastalığında Ağız Sağlığının Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

Demansın ilerlemesine kendini ihmal etme, bilişsel ve motor becerilerin kaybı nedeniyle yeterli ağız hijyeni sağlayamama dahil olmak üzere kendi kendine bakım yapmada kademeli bir yetersizlik eşlik etmektedir.[165] Alzheimer hastalığına sahip bireylerin kötü ağız hijyeni nedeniyle ağız sağlığının bozulduğu gösterilmiştir.[166]

Alzheimer hastalığına sahip hastalarda yaş ve cinsiyet uyumlu erişkinlerle kıyaslandığında daha fazla dental plak, gingival kanama ve diş taşı gözlenmiştir.[167] Submandibuler salya çıkışı, ilaç kullanmayan AH'ye sahip kişilerde bozulmuştur.[168] Kötü diş eti sağlığı ve ağız hijyeninin demans şiddeti ile arttığı bulunmuştur.[169] Zaman içerisindeki motor beceri kaybı, ağız bakımındaki yetersizliklere bağlı olarak dental komplikasyonların gelişme riskini arttırmaktadır.[170] Bilişsel bozukluğu olan yaşlı yetişkinlerin demansı olmayan bireylere kıyasla önemli ölçüde daha az temiz ve daha eski protezlere sahip olduğu bildirilmiştir.[171] Kötü ağız hijyeninin bir başka etkisinin de artan demans şiddeti ile gözlenen koronal ve kök çürüklerinin artması eğilimidir.[172] Alzheimer hastalığının farmasötik tedavisinde antikolinerjik yan etkileri olan ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır ve sonuçta çok sayıda oral ve faringeal bozukluğun kaynağı olan tükürük disfonksiyonuna neden olarak ağız

sağlığını kötü etkilemektedir.[173] Alzheimer hastalığındaki bilişsel ve motor fonksiyonlardaki kayıp hastanın dental bakım manipülasyon yeteneğini kısıtlayarak ağız sağlığı üzerine olumsuz etkiye neden olmakta ve hastanın yaşam kalitesinin düşmesine yol açmaktadır.[174]

Yaşlı popülasyonda ağız sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla hastanın bildirdiği ağız fonksiyon problemlerinin ve ağız hastalığı kaynaklı psikososyal etkilerin ölçüldüğü Geriatrik Ağız Sağlığı Değerlendirme İndeksi (GOHAI) kullanılabilmektedir. Klinik dental problemleri doğrudan yansıttığı düşünülen GOHAI'nin, hastanın oral fonksiyonu ya da ağrı/rahatsızlık ile ilgili olarak kendi kendine algıladığı ağız sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesinin iyi bir göstergesi olduğu görülmektedir.[174]

2.2. Periodontal Hastalıklar

Periodontitis, periodontopatojenlerin ve konak yanıtının etkileşimi sonucunda ortaya çıkan, diş destek dokularında harabiyet meydana getirerek diş kaybına neden olan, kişinin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve yaygın olarak görülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır.[175] Birincil özellikleri klinik ataçman kaybı ve radyografik olarak değerlendirilen alveoler kemik kaybı ile ortaya çıkan periodontal doku desteğinin kaybı, periodontal cep oluşumu ve diş eti kanamasıdır. Periodontitis, yüksek prevalansının yanı sıra diş kaybına ve bunun sonucunda fonksiyon kaybına yol açması, çiğneme fonksiyonunu ve estetiği olumsuz etkilemesi, sosyal farklılığa neden olması ve yaşam kalitesini bozması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir.[176]

Uluslararası kabul görmüş sınıflandırma şemasına göre (Armitage 1999), periodontitis ayrıca aşağıdaki gibi alt bölümlere ayrılmıştır:[177]

- ✓ Gingival hastalıklar
- ✓ Kronik periodontitis
- ✓ Agresif periodontitis
- ✓ Sistemik hastalıklarla ilişkili periodontitis
- ✓ Nekrotizan periodontal hastalıklar
- ✓ Periodontal apseler
- ✓ Endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitis
- ✓ Gelişimsel ve kazanılmış deformiteler ve durumlar

Bu sınıflandırma geçtiğimiz yıllar boyunca hem klinik uygulamalarda hem de bilimsel araştırmalarda yaygın olarak kullanılan uygulanabilir bir çerçeve sağlamış olsa da açık patobiyolojiye dayalı ayrımın bulunmaması, kategoriler, teşhisi belirlemenin zorluğu ve uygulama güçlüğü dahil olmak üzere birçok önemli eksikliğinin mevcut olduğu bildirilmiştir.[176]

Periodontal hastalık sınıflamasındaki bu kafa karışıklığını gidermek, evrensel ve daha kolay bir sınıflama oluşturmak adına 2017 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu desteği ile dünyanın her bir yanından uzman katılımcılarla yeni bir sınıflama ortaya konulmuştur.[178] Bu sınıflama ile birlikte periodontal sağlık tanımlanmış ve periodontitis nekrotizan periodontitis, periodontitis ve sistemik hastalıklarla ilişkili periodontitis olmak üzere üç alt başlık altında ele alınmıştır. Kronik ve agresif periodontitis olarak ayrıca tanımlanan hastalık formları ise yeni sınıflandırmada periodontitis başlığı altında toplanmıştır. 2017 yılında güncellenen periodontal-periimplant hastalık ve durumların sınıflandırılması aşağıdaki gibidir:[178]

A. Periodontal Hastalık ve Durumlar

1) Periodontal sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar
   - Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık
   - Dental Plağa Bağlı Olmayan Gingivitis
   - Dental Plağa Bağlı Gingivitis
2) Periodontitis
   - Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
   - Periodontitis
   - Sistemik Hastalıklarla İlişkili Periodontitis
3) Gelişimsel ve Kazanılmış Deformite ve Durumların Periodonsiyuma Etkisi
   - Sistemik Hastalıkların veya Durumların Periodonsiyuma Etkisi
   - Periodontal Apseler ve Endodontik Periodontal Lezyonlar
   - Mukogingival Deformite ve Durumlar
   - Travmatik Okluzal Kuvvetler
   - Diğer ve Çenelerle İlişkili Faktörler

B. Periimplant Hastalık ve Durumlar

1) Periimplant Sağlığı

2) Periimplant Mukozitis
3) Periimplantitis
4) Periimplant Yumuşak ve Sert Doku Yetersizlikleri

2.2.1. Periodontal Sağlık

Sağlık, DSÖ tarafından hastalık veya sakatlığın olmamasının yanında tam bir fiziksel, zihinsel ve sosyal iyilik hali olarak tanımlanmıştır.[179] Bu tanıma uygun olarak periodontal sağlık, bir bireyin normal şekilde işlev görmesine izin veren ve geçmişteki bir hastalığın sonucu olarak herhangi bir sonuca (zihinsel veya fiziksel) maruz kalmayan, inflamatuvar periodontal hastalıktan arınmış bir durum olarak tanımlanmaktadır.[180] Bu tanım bütüncül ve hasta sonucuna dayalı olmakla birlikte periodontal hastalıkların klinik yönetimi açısından pratik olmayan ve sınırlayıcı bir tanım gibi görünmektedir. Bu nedenle, periodontal sağlığın daha pratik bir tanımı, inflamatuvar periodontal hastalıktan arınmış bir durum şeklinde yapılmaktadır. Bu tanımdan anlaşıldığı üzere klinik olarak diş eti iltihabının yokluğunun periodontal sağlığı tanımlamak için bir ön koşul olduğu anlamına gelmektedir.[180] Mutlak periodontal sağlık klinikte sık gözlenmemektedir. Nadir de olsa görülebilen bir durumdur ve sondalamada kanama, cep varlığı, ataçman kaybı, radyografik kemik kaybı, ödem ve püy formasyonu gibi tüm tanı parametreleri negatiftir. Histolojik düzeyde de inflamasyon bulunmamakta ve periodonsiyumda anatomik bir değişiklik gözlenmemektedir.[180]

Periodontal hastalığı değerlendirme ve anlamlı tedavi sonuçlarını belirlemede ortak bir referans noktasına sahip olmak için periodontal sağlığı tanımlamak çok önemlidir. Sağlık hem histolojik hem de klinik düzeyde değerlendirilebilir, önleyici bir başlangıç noktası ve terapötik bir son nokta bağlamında düşünülmelidir. Böylece periodontal sağlık, hastalık başlamadan önce var olabilir ancak tersine anatomik olarak azalmış bir periodonsiyumda da geri getirilebilir.[180]

Periodontal hastalık, subgingival mikrobiyota, konak immün ve inflamatuvar yanıt ile çevresel modifiye edici faktörler arasındaki karmaşık etkileşimi içeren çok faktörlü bir hastalıktır.[181] Hastalığın ortaya çıkmasından ve ayrıca sağlığın restorasyonu ve korunmasından sorumlu tüm faktörlerin bütüncül bir şekilde ele alınması ve değerlendirilmesini kapsamalıdır.[182] Bozulmamış haliyle periodontal sağlık, periodontal inflamasyonun histolojik kanıtının ve periodonsiyumda herhangi bir anatomik değişikliğin

olmaması olarak tanımlanmaktadır. Ancak, yetişkinlerin çoğunda bunun olası olmadığı kabul edilmelidir. Bu nedenle klinik olarak sağlıklı terimi anatomik olarak sağlam/azalmış bir periodonsiyumda klinik periodontal inflamasyonun yokluğunu veya çok önemli ölçüde azalmasını kapsayacak şekilde olmalıdır.[180] Sağlam bir periodonsiyum ve azalmış ve stabil bir periodonsiyum için diş eti kanama bölgeleri <%10 ve sondalama derinlikleri <3 mm olarak tanımlanmaktadır.[183,184]

2.2.2.Gingivitis

Gingivitis son güncellenen sınıflamaya göre dental plak ile ilişkili gingivitis ve dental plağa bağlı olmayan gingivitis şeklinde iki alt gruba ayrılmaktadır. Dental plak ile ilişkili gingivitis, dental plak biyofilmi ile konağın immünoinflamatuvar yanıtı arasındaki etkileşimlerden kaynaklanan, sadece gingivayı içeren ve periodontal ligament, sement ve alveoler kemikte herhangi bir yıkımın gözlenmediği periodontal hastalıklardan birisidir. Bu tür inflamatuvar durum gingiva ile sınırlı kalmakta ve mukogingival bileşkenin ötesine geçmemektedir. Gingival marjin ve apikalinde dental plak seviyesine bağlı olarak geri dönüşümlüdür.[185]

Gingivitis sağlam veya azalmış bir periodonsiyumda mı yoksa periodontitis teşhisi konmuş bir hastada mı oluştuğuna bağlı olarak şu şekilde sınıflandırılabilir:[185]

- ✓ Sağlam bir periodonsiyumda gingivitis
- ✓ Periodontitis olmayan bir hastada azalmış periodonsiyumda görülen gingivitis (örn. Gingival çekilme, Kuron uzaması)
- ✓ Başarıyla tedavi edilen bir periodontitis hastasında azalmış periodonsiyum üzerinde gingivitis

Gingivitis spesifik olmayan inflamatuvar bir durum olduğundan diş eti kenarında ve apikalinde sürekli plak biyofilm birikiminin bir sonucu olarak oluşmaktadır.[186] Longitudinal çalışmalar ataçman kaybının ilerlemeyen bölgelerinin daha az gingivitis ile karakterize olduğunu göstermiştir. İlerleme gösteren bölgelerde ise daha fazla gingivitis görülebileceği bildirilmiştir.[187,188] Bu nedenle, gingivitisin önemli bir risk faktörü ve periodontitis için gerekli bir ön koşul olduğu belirtilmiştir. Gingivitisin yönetimi bu nedenle periodontitis için birincil önleme stratejisi olarak görülmektedir.[186]

2.2.3. Periodontitis

Periodontitis, periodontal ataçman kaybına neden olan mikrobiyal dental plak ilişkili, konak aracılı inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır.[189] Hastalık marjinal periodontal ligament kaybına, birleşim epitelinin apikal migrasyonuna ve bakteriyel biyofilmin apikal olarak yayılmasına neden olan konak kaynaklı proteinazların aktivasyonuna yol açmaktadır. Bakteriyel biyofilm oluşumu diş eti iltihabını başlatmaktadır. Bununla birlikte periodontitisin başlaması ve ilerlemesi, gingival sulkus alanındaki disbiyotik ekolojik değişikliklere bağlıdır.[175]

Periodontitiste meydana gelen marjinal alveoler kemik kaybı, inflamatuvar aracılar tarafından oluşturulan ataçman kaybı ile birleşmektedir. Klinik görünüm hastanın yaşına, lezyon sayısına, dağılımına, ciddiyetine ve dental ark içindeki konumuna göre farklılık göstermektedir. Ayrıca oral biyofilmin kontaminasyon seviyesi de klinik görünümü etkilemektedir.[175] Son yıllarda, periodontitis sınıflandırma girişimleri fenotipik olarak farklı vaka sunumlarının farklı hastalıkları mı yoksa sadece tek bir hastalığın varyasyonlarını mı temsil ediyor düşüncesi ile bir ikileme odaklanmıştır.[190] Uluslararası 1999 Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması Çalıştayı'ndan kısa bir süre önce bu alandaki araştırmalar periodontitisin bireysel özelliklerini ve dolayısıyla fenotipindeki farklılıkları vurgulamıştır. Bunlar, periodontitisin etiyolojik ajanları olarak spesifik bakteri/bakteri kompleksleri,[191] çok sayıda değiştirilebilir risk faktörü,[192] genetik duyarlılık[193,194] ve hastalığın şiddeti ile ilişkili spesifik polimorfizmlerin belirlenmesi şeklindedir.[195]

Revize edilen sınıflamaya (2017) göre periodontitis ilerleyen ataçman kaybı izlenen disbiyotik biyofilm ile ilişkili, periodontal destek dokunun kaybı, alveoler kemik kaybı, periodontal cep varlığı ve diş eti kanaması ile karakterize, diş kaybıyla sonuçlanan yıkıcı geri dönüşümsüz inflamatuvar bir hastalık olarak ifade edilmektedir.[196] Periodontitis stabil kalabildiği gibi alevlenme dönemlerine de girebilmektedir.[197] Stabil bir periodontitis hastası gingivitis hastası veya sağlıklı bireye kıyasla periodontitisin nüks etmesi açısından daha yüksek risk taşımaktadır.[178] Periodontitis tanısı son sınıflamada komşu olmayan en az iki dişte interdental klinik ataçman kaybı belirlenmesi ya da bukkal veya oral yüzeyde cep derinliği ≥3 mm ile birlikte klinik ataçman kaybı ≥3mm olması şeklinde ifade edilmektedir. Fakat bazı durumlarda belirlenen klinik ataçman kaybı periodonitis sınıflamasının dışında tutulmuştur. Travma kaynaklı diş eti çekilmesi, servikal bölgeye uzanan çürük, 3. molar

dişin çekimi/malpozisyonu kaynaklı 2. moların distalinde oluşan ataçman kaybı, marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik lezyon ve vertikal kök kırığı gibi periodontal hastalık ile ilişkili olmayan nedenler dahil edilmemiştir.[178,180,186]

Uluslararası 1999 Periodontal Hastalıklar ve Durumların Sınıflandırılması Çalıştayı sınıflandırmasına göre kronik ve agresif olarak ayrılan periodontitis günümüzde tek bir kategoride 'periodontitis' başlığı altında sınıflandırılmıştır.[176] Yapılan son sınıflandırmada periodontal hastalıklar evreleme ve derecelendirme sistemi ile ifade edilmiştir. Evreleme medikal onkolojide kullanılan bir terim olup periodontal hastalığın şiddeti ve hastalık yönetiminin karmaşıklığını ortaya koymaktadır. Periodontal hastalığın geçmiş ilerleme oranı ve gelecekteki ilerleme riski dahil olmak üzere ek bilgiler de derecelendirme olarak ifade edilmektedir. İnterdental klinik ataçman kaybı ve ayırıcı tanımlayıcı olarak buna dahil edilen marjinal kemik kaybı hastalığın şiddet skorunu göstermektedir. Ayrıca en fazla etkilenen dişe göre de hastalığın şiddeti tanımlanmaktadır. Periodontitis şiddeti vertikal defektlerin varlığı, furkasyon tutulumu, diş hipermobilitesi, diş malpozisyonu, diş kaybı, çiğneme işlevi kaybı ve kret defektleri gibi faktörler oluşturmaktadır.[178]

2.2.3.1. Periodontitisin Sınıflandırılması: Evre-Derece

Tonetti ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı sınıflamaya göre periodontitis evrelemesi aşağıdaki gibidir (Çizelge 2.1).[198]

- **Evre I periodontitis:** Maksimum sondalama derinliği 4 mm veya daha az olan interdental klinik ataçman kaybı 1-2 mm, radyografik muayenede alveoler kemikte kayıp %15'ten az ve çoğunlukla horizontal kayıp gözlenen evredir. Başlangıç periodontitis, gingivitis ve periodontitis arasındaki sınır olarak kabul edilmekte ve ataçman kaybının ilk evresini temsil etmektedir.[198] Bu hastalarda disbiyotik biyofilmin uzaklaştırılmamasına bağlı olarak periodontitis ortaya çıkabilmektedir. İlerlememiş lezyonlarda geleneksel biyofilm uzaklaştırılması ve oral hijyen işlemlerinin düzeltilmesiyle hastalığın kontrol altına alınabilmesi erken teşhisin önemini göstermektedir. Periodontitis teşhisi için periodontal sondalama altın standart olmasına rağmen salya ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) gibi belirteçlerin kullanılması teşhisi kolaylaştırmaktadır.[196,198]
- **Evre II periodontitis:** Sondalamada cep derinliği 5 mm veya daha az, ataçman kaybı 3-4 mm ve radyografik kemik kaybı %15-33 arasında olup çoğunlukla

horizontal kemik kaybı gözlenen, klinik periodontal muayenenin sonucunda periodontitisin diş destek dokularına verdiği hasarların tanımladığı yerleşik periodontitisi ifade eden evredir.[198] Birçok vaka için tedavi zor olmamakla birlikte hastalık sürecinin bu aşamasında düzenli kişisel ve profesyonel bakteriyel uzaklaştırmayı içeren standart tedavi prensiplerinin uygulanması ile hastalığın ilerlemesinin durdurulması mümkündür. Ayrıca hastaların standart tedavi prensiplerine verdiği yanıtın da dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.[198] Çünkü bazı hastalarda daha yoğun bir tedavi gereksinimi ortaya çıkabilmektedir.[198]

- **Evre III periodontitis:** Sondalamada cep derinliği 6 mm ve üstü, vertikal kemik kaybı 3 mm ve üstü, ataşman kaybı 5 mm'den daha fazla ve radyografik kemik kaybı kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanıp sınıf 2 veya 3 furkasyon probleminin mevcut olduğu evredir.[198] İleri periodontal tedavi yapılmadığında diş kaybı meydana gelebilir ancak periodontal kaynaklı diş kaybı sayısının 4 veya daha azdır.[198] Kökün orta kısmına kadar uzanan derin kemik içi defektlerin varlığı, furkasyon tutulumu, periodontal kaynaklı diş kaybı, lokalize alveoler sırt defektleri bu evrede ortaya çıkabilmektedir.[198] Diş kaybı olasılığı mevcut olup, çiğneme işlevinde herhangi bir problem bulunmadığı için kompleks tedavi gereksinimi ihtiyacı olmamaktadır.[198]
- **Evre IV periodontitis:** Ataçman kaybı 5 mm'den fazla ve radyografik kemik kaybı kökün orta veya apikal kısmına kadar uzanmakta olup destek dokulardaki yıkıma bağlı olarak diş kaybı ortaya çıkmaktadır.[198] Periodontitisin uygun şekilde tedavi edilememesi durumunda diş kaybı artabilir bu da çiğneme fonksiyonunun kaybına yol açarak periodontal kaynaklı diş kaybı sayısını 5 ve daha fazla sayıya ulaştırabilir. Evre III'e ek olarak dişlerde sekonder oklüzal travmaya bağlı sınıf 2 veya daha fazla mobilite mevcuttur ve hastalarda çiğneme disfonksiyonu gözlenmektedir.[198] Hastada kalan diş sayısı 20'den daha azdır ve dişlerde patolojik malpozisyonlar ve alveoler sırt defektleri de gözlenmektedir.[198]

Çizelge 2.1. Yeni sınıflamaya göre periodontal hastalık evreleri (2017)

Periodontitis Evreleri		**Evre I**	**Evre II**	**Evre III**	**Evre IV**
Şiddeti	En fazla kayıp olan alandaki interdental klinik ataçman kaybı	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik Kemik Kaybı	Koronal üçlü (≤%15)	Koronal üçlü (≤%15-30)	Kökün ortasına veya apikal üçlüsüne uzanan	Kökün ortasına veya apikal üçlüsüne uzanan
	Diş Kaybı	Periodontal kaynaklı diş kaybı yok		Periodontal kaynaklı diş kaybı≤4	Periodontal kaynaklı diş kaybı ≥5
Kompleksliği	Lokal Sondlama Derinliği (SD)	Maks. SD ≤4 Genelde Horizontal Kemik Kaybı	Maks. SD ≤5 Genelde horizontal Kemik Kaybı	Evre II'ye ek olarak; - SD ≥5 - Vertikal kemik kaybı ≥3 mm - Furka tutulumu sınıf II veya III - Orta kret defekti	Evre III'e ek olarak; - Çiğneme disfonksiyonu - Sekonder okluzal travma (mobilite derecesi ≥2) - Şiddetli kret defekti - Bite kollaps, drifting, flaring - 20'den az kalan diş (10 karşıt çift)
Yayılımı ve Dağılımı	Tamamlayıcı olarak evreye ekle	Lokalize <%30 Generalize Molar- Keser Dağılımı			

Periodontitis derecenlendirmesinde ise 3 farklı aşama tanımlanmaktadır (Çizelge 2.2).[198]

❖ **Derece A periodontitis:** Bu hastalarda kemik kaybı ve yaş oranı %0,25'ten küçüktür ve fazla miktarda biyofilm olmasına rağmen düşük seviyede kemik yıkımı mevcuttur. Hastalık yavaş ilerleme hızı göstermektedir. Hastalarda sigara kullanımı ve diyabetik belirtiler gibi modifiye edici faktörler gözlenmemektedir.[198]

❖ **Derece B periodontitis:** Bu hastalarda kemik kaybı ve yaş oranı %0,25 ile 1 arasındadır. Biyofilm birikimine bağlı olarak kemik yıkımı mevcut olup orta derecede ilerleme hızı gözlenmektedir. Günde 10'dan az sigara kullanımı ve diyabet hastalarında HbA1c< 7 gibi modifiye edici faktörler gözlenmektedir.[198]

❖ **Derece C periodontitis**: Bu hastalarda kemik kaybı ve yaş oranı %1'den büyüktür. Hızlı ilerleyen kemik yıkımı gözlenmektedir. Günlük sigara kullanımı 10'dan daha fazla ve diyabet hastalarında HbA1c>7 gibi modifiye edici faktörler etki etmektedir.[198]

Çizelge 2.2. Yeni sınıflamaya göre periodontal hastalık derecelendirilmesi (2017)

Periodontitis Derecesi			**Derece A**	**Derece B**	**Derece C**
Primer Kriter	Direkt İlerleme kanıtı	Longitudinal data (radyolojik kemik kaybı veya klinik ataçman kaybı)	Son 5 yıl içinde kayıp yok	<2 mm Son 5 yıl içinde	≥2mm Son 5 yıl içinde
	İndirekt İlerleme kanıtı	% Kemik kaybı/yaş	<0,25	0,25-1	>1
		Fenotip	Düşük düzeyde yıkımı en fazla biyofilm birikintileri	Biyofilmle uyumlu yıkım	Mevcut biyofilme göre daha fazla yıkım: Hızlı progresyon ve/veya erken başlangıçlı hastalık dönemlerini düşündüren spesifik klinik modeller (örn. Molar-keser paterni, standart tedaviye beklenen yanıtın olmaması)
Dereceyi modifiye ediciler	Risk faktörleri	Sigara Diyabet	- -	<10 sigara/gün HbA1c<7	≥10 sigara/gün HbA1c≥7
Periodontitisin sistemik etki riski	İnflamatuvar yük	Hs-CRP	<1 mg/l	1-3 mg/l	>3 mg/l

2.2.4. Periodontal Hastalığın Etiyolojisi ve Patogenezi

Periodontitisin başlaması ve ilerlemesi, gingival sulkus alanında mikrobiyal yükü sınırlamaya çalışan antibakteriyel mekanizmalarla gingival inflamatuvar ve doku parçalanma ürünlerine yanıt olarak oluşan mikrobiyomdaki disbiyotik ekolojik değişikliklere bağlıdır. Bu durum marjinal periodontal ligament liflerinin kaybına, birleşim epitelinin apikal migrasyonuna sebep olan ve kök yüzeyi boyunca bakteriyel biyofilmin apikal göçüne izin veren konak kaynaklı proteinazları aktive eden anahtar moleküler yolakların aktivasyonuna yol açmaktadır.[176]

Periodontal hastalığın etiyolojisi birçok çalışmada gösterildiği gibi bakteriyeldir. Dahası, etken mikroorganizmalar dişlerin sert yüzeylerinde ve periodontal ceplerin içinde birikerek bakteri plağı olarak tanımlanan karmaşık bir biyofilm yapısı oluştururlar.[199] Biyofilm karmaşıklığı bakteri bileşimi ile değil aynı zamanda mikroorganizmaların kendi

aralarında ve mikroorganizmalar ile habitatları arasındaki mevcut etkileşimlerle de temsil edilmektedir. Bakteri plağında konağa karşı farklı derecelerde patogenez sergileyen 700'den fazla bakteri türü bulunmaktadır.[200]

Periodontal dokulardaki başlangıçta meydana gelen inflamasyon, patolojik bir olaydan ziyade mikrobiyal patojenlere karşı gelişen fizyolojik bir yanıt olarak algılanmalıdır.[201,202] Plak birikimi periodontitis patogenezinde daha anlamlı olan Gram negatif anaerobik bakterilerin sayısında ve oranında artışla birlikte mikrobiyal bileşende kalitatif değişikliklere neden olmaktadır.[203] Periodontitiste inflamasyon süreci diş etinden daha derin bağ dokulara kadar uzanmaktadır. Bu durum esas olarak konaktan üretilen osteoklastların ve MMP'lerin aktivasyonu ile bağ dokusu ve kemik kaybına yol açmaktadır.[204] Cep epiteline bitişik bağ dokusuna polimorfonükleer lökosit (PMNL), monosit/makrofaj, çok sayıda sitokin ve kemokinin aracılık ettiği T ve B hücrelerinden oluşan yoğun inflamatuvar hücreler infiltre olmaktadır ve bu moleküllerin çoğu inflamatuvar hücrelerin kendileri tarafından üretilmektedir.[204]

Patojenik mikroorganizmalar çok sayıda proteolitik enzim salgılayarak dişleri destekleyen yumuşak ve sert dokuları tahrip etmektedir.[205] Gram negatif bakterilerden LPS'lerin salınması konak doku hücreleri tarafından IL-1α, IL-1β, IL-6, TNF-a, prostanoidler ve MMP gibi proinflamatuvar faktörlerin ekspresyonu ile sonuçlanmakta ve bu durum periodontal dokuların daha fazla tahrip olmasına yol açmaktadır. Böylelikle konak yanıtı doku proteolitik enzimlerinin aşırı ekspresyonu nedeniyle kendi kendini harap etmektedir.[205]

Periodontal patojenler periodontal hastalık patogenezinde farklı patojenite ve virülans özelliklerine sahiptir.[206] Plak ve bakteriyel ürünlerin birikmesinden sonra konak, teorik olarak patojenik mikroorganizmaları uzaklaştırabilen inflamatuvar bir reaksiyonla yanıt vermektedir. Bununla birlikte bu reaksiyonlar etyolojik ajanı her zaman ortadan kaldıramaz. Farklı hücresel popülasyonların (granülositler, makrofajlar ve lenfositler gibi) toplanması ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile dokunun yeniden şekillenmesine ve periodontal yıkıma neden olarak kronik hale gelmesine yol açabilirler.[207] Diş eti inflamasyonunun gelişimi klinik açıdan da çok net bir şekilde gözlemlenmektedir. Ayrıca mikroskop altında incelendiğinde dokularda meydana gelen değişiklikler de çok belirgindir. Bağ dokusuna çok sayıda savunma hücresi (özellikle nötrofiller, makrofajlar, plazma hücreleri ve lenfositler) infiltrasyonu mevcuttur. Doku hasarı ağırlıklı olarak inflamatuvar infiltrasyon için gerekli

alanı oluşturmak üzere bağ dokusu kolajenini bozan, nötrofil kolajenazlar gibi konak bağışıklık sistemi tarafından salınan proteazlardan kaynaklanmaktadır.[208] Bu savunma hücrelerinin birikmesi ve yıkıcı enzimlerinin hücre dışı salınımının bir sonucu olarak bağ dokusunun normal anatomisinde bozulma meydana gelmekte ve bu da kolajen kaybına ve ardından birleşim epitelinin proliferasyonuna neden olmaktadır.[209] Vazodilatasyon ve artmış vasküler permeabilite eksudanın damar dışına çıkmasına ve savunma hücrelerinin dokulara geçişini kolaylaştırarak eritemli ve ödemli görünen dokuların genişlemesine (yani diş eti iltihabının klinik görünümüne) neden olmaktadır. Bakteriyel ajanlar daha iyi bir ağız hijyeni ile önemli ölçüde azaltılırsa bu değişikliklerin tümü geri döndürülebilmektedir.[209]

Page ve Schroeder'in dönüm noktası niteliğindeki çalışmaları, gingival dokularda meydana gelen histolojik değişiklikleri başlangıç, erken, yerleşik ve ilerlemiş diş eti lezyonları olarak tanımlamıştır.[210]

- Başlangıç lezyon; mikrobiyal plağın birikmesinden 2-4 gün sonra başlamaktadır. Bu duruma muhtemelen gerçekte hiç karşılaşılmamaktadır. Diş eti dokuları subgingival biyofilmin sürekli varlığının bir sonucu olarak her zaman düşük dereceli kronik inflamatuvar yanıt özelliklerine sahiptir. Bu evrede, birleşim epiteline lateral venüllerin pleksusunda akut bir eksüdatif vaskülit, birleşim epitelinden PMNL'lerin gingival sulkusa göçü ve sulkustan sıvının eksüdasyonu gözlenmektedir.[209]

- Erken lezyon; 4–10 gün içinde plak birikiminden sonra gelişmekte ve diş eti iltihabının erken klinik belirtilerine karşılık gelmektedir. Bu lezyon T lenfositlerin ve diğer mononükleer hücrelerin yoğun infiltrasyonunu yanı sıra fibroblastların patolojik değişikliği ile karakterizedir.[206, 210-212] Erken lezyonda kılcal damarların çoğalması, mikrovasküler geçirgenlik ve devam eden vazodilatasyonun bir sonucu olarak diş eti eritemli görünüşe sahiptir. Artan damar geçirgenliği DOS'un azalmasına neden olur ve göç eden nötrofillerin sayısı önemli ölçüde artmaktadır. Baskın hücre tipleri nötrofiller ve T lenfositlerdir. Nötrofiller bağ dokudan sulkusa bakterileri fagosite etmek için göç ederler. Fibroblastlar esas olarak apopitoz ile dejenere olmaktadırlar. Bu durum lökositlerin migrasyonu için mevcut alanı arttırmaktadır. Birleşim ve sulküler epitelin apikal ve lateralindeki alanlarda kollajen kaybı meydana gelmektedir. Ayrıca epitelyal yapıların bazal hücreleri bakterilere ve ürünlerine karşı sağlam bir bariyeri korumak için çoğalmaya başlamakta ve daha sonra epitelin bağ dokularının kolajenden yoksun bölgelerine doğru çoğaldığı görülmektedir. Diş eti dokularının ödeminin bir sonucu olarak diş eti hafifçe şişmiş görünebilmekte ve buna

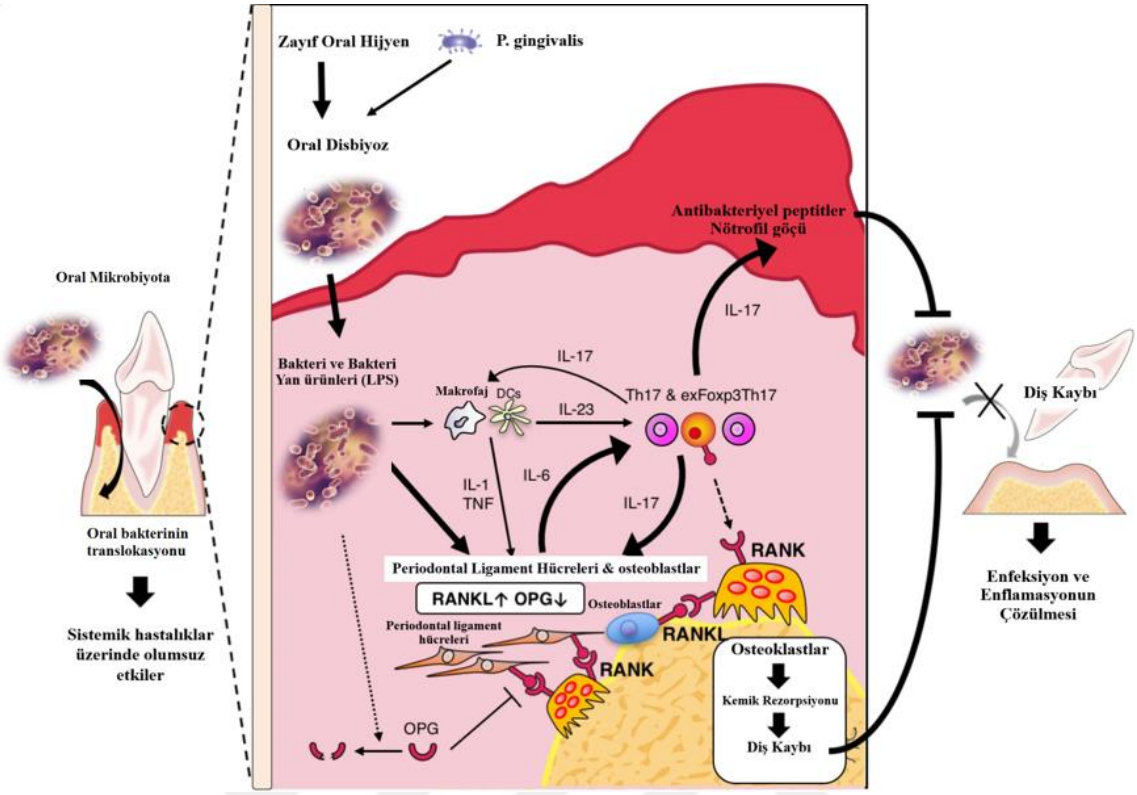
bağlı olarak diş eti oluğu biraz daha derinleşmektedir. Subgingival biyofilm bu ekolojik nişten yararlanmakta ve apikale doğru çoğalmaktadır. Böylece etkili plak kontrolü daha da zor hale gelmektedir. Erken diş eti lezyonu süresiz olarak devam edebilir veya daha da ilerleyebilir.[209]

-Yerleşik lezyon; 2-3 hafta içinde gelişir ve bu lezyona aktive edilmiş B hücreleri (plazma hücreleri) hakimdir. Marjinal diş eti bağ dokusu matrisinde daha fazla kayıp görülmektedir ancak henüz tespit edilebilir bir kemik kaybı mevdut değildir. Birkaç PMNL birleşim epitelden geçmeye devam eder ve diş eti cebi kademeli olarak daha apikale yerleşir. Bu evre klinisyenlerin "kronik diş eti iltihabı" olarak adlandırdığı klinik görünüme karşılık gelmektedir. Erken lezyondan yerleşik lezyona ilerleme plak bileşimi ve miktarının artması, konak duyarlılığı faktörleri ve risk faktörleri dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Çok sayıda infiltre olan hücre birleşim ve sulkülar epitelinin bitişiğinde ve lateralinde, kan damarlarının çevresinde ve kolajen lif demetleri arasında görülmektedir. Kolajen yıkımı epitelin bağ dokusu boşluklarına doğru daha da çoğalmasıyla devam etmektedir. Nötrofiller dokularda birikir ve lizozomal içeriklerini hücre dışına serbest bırakır. Böylece daha fazla doku yıkımı meydana gelir. Nötrofiller aynı zamanda MMP-8 (nötrofil kollajenaz) ve MMP-9 (jelatinaz B) gibi doku proteinazlarının önemli kaynağıdır. Birleşim epiteli ve sulküler epitel, diş yüzeyine sıkıca bağlanmamış, çok sayıda nötrofil içeren ve daha geçirgen bir cep epiteli haline dönüşür. Cep epiteli ülsere olabilir ve periodontal sondun geçişine daha az direnebilir ayrıca kronik gingivitisin genel bir özelliği olan sondalamada kanama görülür. Etkili plak kontrolü yeniden başlatılırsa bu inflamatuvar değişiklikler tamamen tersine çevrilebilir.[209]

- İlerlemiş lezyon; evresinde alveoler kemiğin ve periodontal ataçmanın yıkımı ile diş eti dokusunun mimarisi bozulduğundan plazma hücreleri baskın olmaya devam etmektedir. Cep epitelinde ve periodontal cepte nötrofiller, bağ dokusunda ise plazma hücreleri baskındır. Osteoklastik kemik rezorpsiyonu başlamakta ve bakterilerin kemiğe yayılmasını önlemek için bir savunma mekanizması olarak kemik ilerleyen inflamatuvar alandan geri çekilmektedir. Periodontal cep derinleştikçe plak bakterileri apikale doğru çoğalmaktadır. Böylece kronik inflamasyonun ve buna bağlı oluşan doku hasarının devam ettiği bir döngü gelişmektedir. Kolajen liflerinin periodontal ligamentteki yıkımı devam etmekte, kemik rezorpsiyonu ilerlemekte, birleşim epiteli sağlam bir bariyeri korumak için apikale doğru göç etmekte ve sonuç olarak periodontal cep gittikçe derinleşmektedir. Bu durum bakterileri

uzaklaştırmayı ve biyofilmi ağız hijyen teknikleriyle bozmayı daha da zorlaştırmakta ve böylece döngü devam etmektedir. Bu süreç birleşim epitelinin cep epiteline dönüşümü, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan daha yoğun inflamatuvar infiltrat oluşumu, kök yüzeyine kolajen adezyonunun kaybı ve alveoler kemiğin rezorpsiyonu ile devam etmektedir.[180,206,210,212]

Diş eti sulkusuna göç eden nötrofiller disbiyotik mikrobiyotayı kontrol edemezler ve bu nedenle bağ dokusu makrofajlar, dendritik hücreler ve T hücreleri gibi immün hücre tipleri ile etkileşime girebilirler. Bu hücreler proinflamatuvar aracılar, kemik rezorptif sitokinler, TNF-α, IL-1β ve IL-17 gibi molekülleri üretirler ve ayrıca T helper (Th) hücre tiplerinin gelişimini düzenlerler. Bu durum inflamatuvar yanıtı şiddetlendirerek sürece katkıda bulunmaktadır. T helper 17'nin bir imza sitokini olan IL-17 nötrofiller, fibroblastlar ve osteoblastlar gibi doğuştan gelen bağışıklık ve bağ dokusu hücre tipleri üzerinde etkilidir. Bu etkileşimler yoluyla IL-17, kemokinlerin, MMP'lerin ve ROT gibi dokuya zarar veren moleküllerin üretimini ve ayrıca osteoklast öncüllerinin olgunlaşmasını sağlayan nükleer faktör kappa-B ligandının (RANKL) osteoblast ekspresyonunu indükler. Aktive edilmiş lenfositler (B ve T hücreleri, özellikle Th1 ve Th17) aynı RANKL bağımlı mekanizma yoluyla patolojik kemik rezorpsiyonunda önemli bir rol oynarlar. Artan inflamatuvar aktivite ile RANKL/OPG oranı artmaktadır. Aktive edilmiş nötrofiller hücre zarına bağlı RANKL'ı aktive etmekte ve kemiğe yeterince yakın iseler osteoklastogenezi doğrudan uyarabilmektedir. Antiinflamatuvar sitokin IL-10 ve Th1 hücreleri tarafından üretilen interferon γ, IL-4 ve Th2 hücreleri tarafından üretilen IL-13 osteoklastogenezi baskılayabilmektedir (Şekil 2.3).[213]



Şekil 2.3. Periodontitis patofizyolojizisi ve osteoklastogenez aktivasyonu. (Tsukasaki[214]'den uyarlanmıştır.)

2.2.5. Periodontal Hastalıkta İnflamatuvar Yük ve Hesaplanması: PEYA-PİYA

İnflamatuvar yükün belirlenmesi kanda veya diğer dokulardaki inflamasyon belirteçlerinin değerlendirilmesi için önemli bir yere sahiptir.[215] İnflame doku miktarı ne kadar fazlaysa bakteriyemi, sistemik inflamatuvar yanıt veya çapraz reaktiviteye neden olan periodontitis olasılığının da o kadar fazla olabileceği gösterilmiştir.[216] Bu nedenle diğer hastalıklar için bir risk faktörü olan periodontitisin oluşturduğu inflamatuvar yükü ölçmek için inflame periodontal doku miktarının belirlenmesi gerekliliği savunulmuştur.[217] Çeşitli çalışmalarda kullanılan periodontal sınıflandırmalarda periodontitisin inflamatuvar yükünü yeterince değerlendiren bir aracın olmayışının periodontal inflamasyon sistemik hastalık etkileşimi üzerine yayınlanan çalışmaların önemli bir dezavantajı olduğu belirtilmiştir.[217] Bu amaçla diğer hastalıklar için bir risk faktörü olan periodontitisi değerlendirilmek amacıyla Nesse ve ark. periodontal inflame yüzey alanını (PİYA) ölçen yeni bir metot geliştirmiştir.[217] Kanayan cep epiteli yüzey alanını milimetrekare (mm^2) olarak yansıtan PİYA, geleneksel klinik ataçman seviyesi (KAS), diş eti çekilmesi (DÇ) ve sondlamada kanama yüzdesi

(SK%) ölçümleri kullanılarak hesaplanmaktadır. Peridontal epitelyal yüzey alanı (PEYA) ise periodontal cep derinliği (PCD) ölçümleri kullanılarak hesaplanmaktadır. Hem sağlıklı hem de inflame cep epiteli yüzey alanını mm^2 cinsiden yansıtmaktadır. İnflame periodontal doku miktarını ölçen PİYA periodontitisin neden olduğu inflamatuvar yükü tespit etmektedir. Hesaplaması için ücretsiz olarak indirilebilir bir elektronik tablo mevcut olduğundan kolayca ve geniş çapta uygulanabilir bir yöntem olarak tanımlanmaktadır. Peridontal inflame yüzey alanının geniş uygulaması diğer hastalıklar için bir risk faktörü olan periodontitis hakkında kesin sonuçlar sağlayabilmektedir. Ek bir avantajı ise KAS, DÇ ve SK% ölçümlerini içeren mevcut araştırma verileri kullanılarak geriye dönük olarak hesaplanabilmesidir.[217]

1. Excel elektronik tablosunda diş başına altı bölgede KAS ölçümlerini doldurduktan sonra bilgisayar her bir diş için ortalama KAS değerini hesaplamaktadır.
2. Belirli bir dişin etrafındaki ortalama KAS, lineer KAS ölçümlerinin o spesifik diş için ataçman kaybı yüzey alanına (AKYA) çevrilmesi için uygun formüle girilmektedir.
3. Diş başına altı bölgede çekilme ölçümlerini doldurduktan sonra bilgisayar her bir diş için ortalama DÇ'yi hesaplamaktadır.
4. Belirli bir diş etrafındaki ortalama çekilme o diş için lineer çekilme ölçümlerinin çekilme yüzey alanına (ÇYA) çevrilmesi için uygun formüle girilmektedir.
5. Belirli bir diş için ÇYA o dişin AKYA'sından çıkarılır ve PEYA oluşturmaktadır (yani PEYA=AKYA−ÇYA).
6. Belirli bir dişin PEYA'sı daha sonra dişin etrafındaki SK%'den etkilenen bölgelerin oranıyla çarpılır. Örneğin, maksimum altı bölgeden üçü etkilenmişse, o dişin PEYA'sı 3/6 ile çarpılır ve böylece o diş için PİYA oluşturulur.
7. Tek tek dişlerin etrafındaki tüm bireysel PİYA'ların toplamı, bir hastanın ağzındaki toplam PİYA'ya tekabül edecek şekilde hesaplanmaktadır.

Periodontitis neden olduğu bakteriyemi, sistemik inflamatuvar cevap veya otoimmün reaksiyonların gelişmesindeki etkisi ile diyabetes mellitus (DM),[218] kardiyovasküler hastalık,[219] olumsuz gebelik sonuçları,[220] kronik obstruktif akciğer hastalığı[221] ve son dönemlerde AH[33] gibi problemler için bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. İnflame

periodontal doku miktarının artması periodontitisin neden olduğu bakteriyemi, sistemik inflamatuvar cevap ve otoimmün reaksiyonların gelişmesindeki etkinin artması anlamını taşımaktadır.[217] Sistemik periodontal hastalık ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda periodontitisin yol açtığı inflamatuvar yükün değerlendirilmesinin daha faydalı olabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla yapılan çeşitli çalışmalarda DM,[222] kronik böbrek hastalığı,[223] kardiyovasküler hastalıklar,[224] hamilelik[225] ve romatoid artrit[226] gibi sistemik hastalıklar ile PİYA değerlendirilmiş ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Susanto ve ark. diyabetik hastalarda periodontitisle birlikte PİYA'nın HbA1c için bir gösterge olabildiğini bildirmiştir.[227] Nesse ve ark. Tip 2 DM hastalarında, diğer faktörlerin etkisinden bağımsız olarak, PİYA ile HbA1c düzeyleri arasında doz-yanıt ilişkisi olduğu ve PİYA'da oluşan 333 mm^{2}'lik artışın, HbA1c'de 1.0 puanlık bir artışa neden olduğunu belirtmişlerdir.[222] Khanuja ve ark.[228] Tip 2 DM hastalarında yüksek PİYA değerinin HbA1c ile korele olduğunu ve bu bireylerin DM ile ilişkili daha fazla komplikasyona sahip olduklarını rapor etmişlerdir. Yoshiara ve ark.[229] periodontitis ile böbrek fonksiyonunu değerlendirdikleri bir çalışmada böbrek fonksiyonu yetersizliği olan hastalarda PİYA değerinin daha yüksek düzeyde olduğunu göstermişlerdir. Iwasaki ve ark.[223] da benzer şekilde azalmış böbrek fonksiyonunun yüksek PİYA değeri ile arasındaki ilişkiyi dile getirmişlerdir. Williams ve ark.'nın yaptığı meta analizde kronik periodontitiste ortaya çıkan inflamatuvar yükün önemli bir sistemik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.[230] Punj ve ark.[224] kronik periodontitisi olan bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek PİYA değerleri saptamış ve endotel disfonksiyonunun miyokard enfarktüsü geçirmiş bireylerdekine benzer olduğunu bildirmiştir. Iwasaki ve ark.'nın 179 gönüllü bireyi 5 yıl takip ederek yaptığı çalışmasında PİYA ile hafif bilişsel düşüş arasında da anlamlı sonuç elde edilmiştir.[231]

2.2.6. Periodontal Hastalık ve Sistemik İnflamasyon İlişkisi

Periodontitisin başlaması ve ilerlemesi için inflamatuvar süreçte etkili olan biyofilm içerisindeki mikroorganizmaların konak yanıtı ile arasındaki etkileşimine dikkat çekilmiştir. Periodontal bakteriler ve konak arasındaki etkileşim IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α ve CRP gibi inflamatuvar moleküllerin lokal üretimine neden olmaktadır.[232] Şiddetli periodontitis vakalarında proinflamatuvar sitokinlerin sistemik dolaşıma ulaşarak sistemik bir inflamasyonu indükleyebildiği gözlenmiştir.[233] Birçok sistemik hastalığın konak yanıtı

üzerindeki birçok mekanizmayı etkileyerek periodontitise olan duyarlılığı arttırabilecek gücüne işaret edilmiştir. Sistemik hastalığa sahip bireylerin periodontal sağlık durumunun değişim gösterdiği ve konak yanıtının sistemik hastalık etkisi altında modifikasyona uğrayarak periodontal hastalık şiddetinin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, periodontal enfeksiyonun belli sistemik hastalıklar için riski arttırdığı veya sistemik durumların doğal seyrini değiştirebildiği de ifade edilmiştir.[233]

Periodontitisli bireylerde sistemik olarak artan akut faz protein, inflamatuvar sitokin ve oksidatif stres seviyeleri, lokal olarak meydana gelen bu kronik enfeksiyonun sistemik etkisini göstermektedir.[234] Periodontitis ile sistemik hastalıkların sistemik inflamasyon üzerinden birbirlerini etkileyebileceği ve aralarında çift yönlü bir ilişki olduğu düşünülmüştür. Bu ilişkinin hem periodontal patojenlerin ve lokal inflamatuvar mediyatörlerin sistemik dolaşıma geçişiyle hem de bazı sistemik hastalıkların kişiyi periodontal hastalığa daha yatkın hale getirmesi şeklinde olduğu belirtilmiştir.[233]

Periodontitis varlığıyla IL-1, IL-6, TNF-α ve prostaglandin E_2 gibi lokal olarak üretilen proinflamatuvar mediatörler sistemik dokuya geçebilir ve daha uzak organları etkileyebilirler. Bu durum lokal inflamatuvar durumun artışıyla sistemik inflamatuvar durumun da etkilenebileceğini göstermektedir.[233] Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında periodontitisli bireylerde dolaşımdaki beyaz kan hücreleri ve karaciğer tarafından bir protein olarak üretilen CRP gibi sistemik inflamatuvar parametrelerin daha yüksek seviyede olduğu görülmüştür.[235] Bu gözlemler periodontitisin neden olduğu lokal inflamasyonun kişinin inflamatuvar yükünü etkileyen sistemik bir düzeye kadar uzanabileceği ve bunun tersine sistemik inflamasyonun periodontal sağlığı etkileyebileceği hipotezini oluşturmuştur.[236] Son yıllarda diyabet, obezite, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar gibi en yaygın kronik hastalıklara inflamasyonun katkısını inceleyen bazı yazarlar "düşük dereceli inflamasyon" kavramını ortaya atmışlardır.[237-239] Düşük dereceli inflamasyonun düşük dereceli kronik sistemik inflamatuvar sitokin üretimi ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir.[238] Lokal bir inflamasyon olan periodontitis bugüne kadar diyabet[240], kardiyovasküler hastalık[241], obezite[242], serebrovasküler[243], kanser[244] nörodejeneratif[245] hastalıklar ve son zamanlarda AH[246] dahil olmak üzere bir dizi kronik hastalık için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

2.3. Alzheimer Hastalığı ve Periodontal Hastalık İlişkisi

Alzheimer hastalığı ve sonucunda ortaya çıkan bilişsel gerileme insidansındaki artış ortalama yaşam süresinin uzaması ve yaşam kalitesi üzerindeki büyük etkisi dikkate alındığında ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmaktadır.[140] Yaşlanma ile insidansında artış görülen periodontal hastalık ise uzun süredir diyabet ve kalp hastalığı gibi birçok inflamatuvar hastalıkla ilişkilendirilmiş olup yakın zamanda da nörodejeneratif demans ile arasında fonksiyonel bir ilişki kurulmuştur.[78] Literatürde bilişsel işlev ve AH ile sahip olunan diş sayısı, periodontal hastalığın varlığı veya yokluğu arasındaki ilişkiler incelenmiştir.[19,28,247] Periodontitisin sistemik inflamasyona olan katkısı ve AH'nın etiyolojisi ve ilerlemesinde inflamasyonun potansiyel rolü düşünüldüğünde kronik periodontitisin AH'nin insidansı ve ilerlemesinde bir risk faktörü olarak düşünülebileceği öngörülmektedir.[2] Bu düşünce ile yakın zamanda bu iki hastalığı inceleyen bir dizi çalışma yapılmaya başlanmıştır.[12,30,129]

2.3.1. Alzheimer Hastalığının Periodontal Hastalık Üzerine Etkileri

Aynı yaşta olan bireylerle karşılaştırıldığında öz bakımı yetersiz ve motor becerileri bozulmuş demanslı hastaların periodontitis ve diş kaybı için iki kat daha fazla risk altında olduğu yapılan çalışmalarda dile getirilmiştir.[248-250] Parotis bezi fizyolojik yaşlanma sürecinde tükürük akışını azaltan ve ağız sağlığını doğrudan etkileyen doğal değişimlere uğramaktadır.[251] Alzheimer hastalarında görülen kolinerjik eksiklik tükürük bezi fonksiyonunu tehlikeye atarak oral kuruluğa neden olmakta ve mukozal enfeksiyonlar ve periodontitis için daha uygun bir ortam yaratmaktadır.[168] Benzer şekilde yaşlılarda artan antikolinerjik ilaç kullanımı da ağız sağlığı için büyük bir risk oluşturmaktadır.[252] Alzheimer hastalığında tükürük bezlerinin işlev bozukluğunun bir sonucu olarak fırsatçı kandidiyaz sıklığında bir artış olduğu görülmüştür.[249] Raporlar demanslı hastalarda genel ağız sağlığının demans şiddeti ile orantılı olarak kötüleştiğini doğrulamıştır.[249] Genel olarak, unutkanlık veya azalan kavrama gücü nedeniyle yetersiz mekanik fırçalama sonucunda diş çevresindeki plak kontrolü yetersiz kalmaktadır.[253] Chalmers ve ark. kognitif bozukluğun şiddetinin artmasıyla birlikte ağız hijyeni bakımında yardıma olan ihtiyacın daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.[254] Periodontal sağlık durumu karşılaştırıldığında AH'li bireylerde sağlıklı

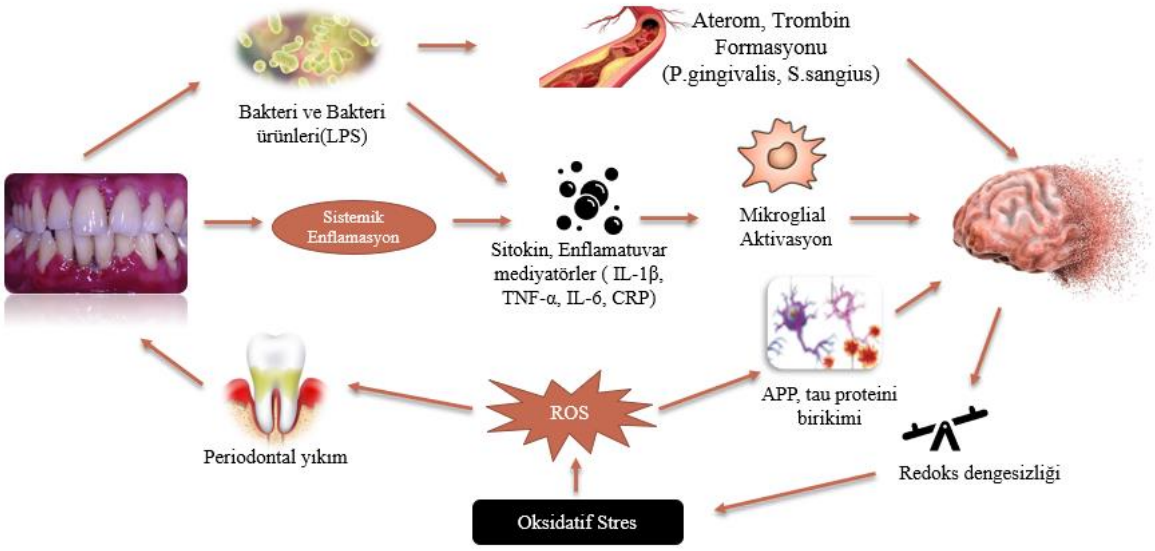
gruplara kıyasla periodontitisin daha fazla ilerlediği ve periodontal parametrelerin daha yüksek olduğu bulunmuştur.[247]

2.3.2. Periodontal Hastalığın Alzheimer Hastalığı Üzerine Etkileri

Son on yılda artan sayıda klinik rapor periodontitis ile demans gelişimi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.[8,13,14,21,22,30,140,255-260] Periodontal patojenler ve periodontitiste oluşan immüno-inflamatuvar konak yanıtı özellikle daha savunmasız yaşlı kişilerde beyin fonksiyonlarını etkileyebilmekte ve nörodejeneratif bozuklukların başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabilmektedir.[12] Periodontitisin MSS'nin homeostazını nasıl etkileyebileceğini açıklayabilecek bazı varsayım mekanizmaları aşağıdaki gibi açıklanmıştır:[256]

- ✓ Periodontal patojenlerin kan dolaşımına translokasyonu (bakteriyemi),
- ✓ Trigeminal sinir yoluyla beyine invazyonu (P.gingivalis)
- ✓ Neo-vaskülarize inflame doku yoluyla kana patojen girişi,
- ✓ Düşük dereceli kronik sistemik inflamasyon,
- ✓ Kan beyin bariyerinin artan geçirgenliği ve mikrobiyal indüklenmiş amiloidogenez
- ✓ Kan dolaşımına giren ve sistematik olarak hareket eden veya periferik sinirler yoluyla beyine ulaşan proinflamatuvar sitokinlerin üretimi şeklindedir.[256]

Periodontal hastalığın AH üzerine etkisi genel anlamda periodontal patojenlerin direkt beyne invazyonu, sistemik inflamasyon aracılığı ile artan sitokin seviyeleri, vasküler değişiklikler ve oksidatif stres aracılığı ile olmaktadır (Şekil 2.4).[14]



Şekil 2.4. Periodontitis ve Alzheimer hastalığı arasındaki ilişki. (Popat ve ark.[2]'dan uyarlanmıştır.)

2.3.2.1. Periodontal Patojenler

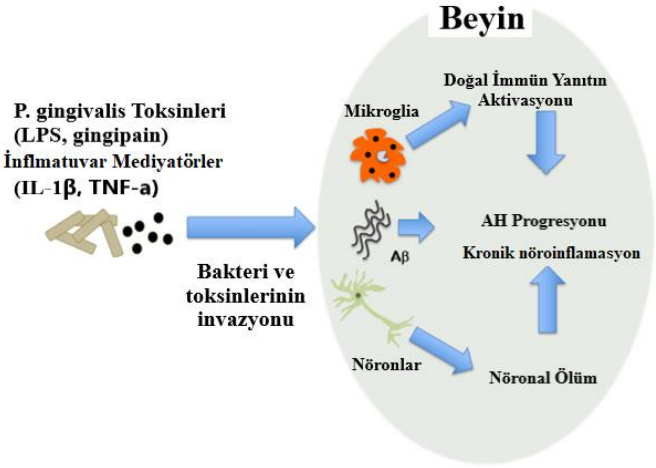
Gram negatif periodontal patojenlerin hücre duvarları LPS içermektedir.[261] Çeşitli hayvan çalışmaları, bakteriyel LPS'nin, mikroglial aktivasyon ve APP'nin işlenmesinin değişmesi ile ilişkili belirli inflamatuvar sitokinleri uyardığını göstermektedir.[262,263] Normal kontrollere kıyasla AH'li bireylerde periodontal bakterilere [Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A.actinomycetemcomitans) , P.gingivalis ve Tannerella forsythia (T.forsythia)] karşı yüksek plazma immünoglobülin (Ig) G antikorları tespit edilmiştir.[20] Periodontal bakterilerin beyne ulaşma mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte sistemik dolaşım yoluyla erişim gibi diğer bakteriler için açıklanan mekanizmaların mümkün olabileceği düşünülmektedir.[2] Oral bölgeden kaynaklanan bakteriyemi diş tedavisi sırasında oldukça sık görülmektedir.[264] Bakterilerin beyne ulaşmasının bir diğer bir yolu ise periferik sinirlerdir.[265] Treponema türleri, AH'ye sahip bireylerin beyin trigeminal gangliyonlarında, beyin sapı ve korteksinde daha sık tespit edilmiştir.[266] Bu durum oral bakterilerin beyin dokusunu periferik sinir lifleri yoluyla istila edebildiği hipotezini düşündürmektedir.[266]

Porphyromonas gingivalis'e karşı antikorların varlığını araştıran klinik çalışmalar P.gingivalis'in AH başlangıcındaki ve ilerlemesindeki rolü konusunda hemfikir olup P.gingivalis'i potansiyel bir risk faktörü olarak belirlemişlerdir.[12,15,19,20,27] Alzheimer hastalığına sahip insan[15,19,20,129] ve hayvan[24-27,267] postmortem beyin dokusu incelendiğinde

P.gingivalis gingipainlerinin beyne translokasyonu görülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, AH'li bireylerin postmortem beyin dokularında potansiyel bir periodontopatojen olan P.gingivalis LPS'si varlığını göstermektedir.[17] Her 2 günde bir oral P.gingivalis inokülasyonunun AH benzeri nöropatolojiyi hipokampus ve kortikal bölgelerde amiloidoz, taupati ve nörodejenerasyonla tetiklemek için yeterli olduğunu göstermişlerdir.[267] Ayrıca geniş spektrumlu antibiyotik olan moksifloksasinin gingipain kaynaklı nörodejenerasyonu bloke ettiği ve yaşlı farelerin beynindeki P.gingivalis yükünü ve konak $A\beta_{1-42}$ birikimini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.[27]

Bakteri kültürlerinin ve oral biyofilmlerin çok sayıda mikrovezikül ürettiği ve P.gingivalis'in dış membran vezikülleri konağa atıldığında yıkıcı 'mikro bulletler' gibi önemli virülans faktörleri (LPS, gingipainler, kapsül, fimbriae) içerdiği bildirilmiştir.[268] Ortaya çıkan inflamatuvar aracılar beyinde atrofiye ve klinik olarak AH'ye özgü bilişsel gerilemeye yol açabilmektedir (Şekil 2.5).[268] Porphyromonas gingivalis'in kronik oral uygulamasının nöroinflamasyon, nörodejenerasyon ve hücre içi ve hücre dışı β-amiloid plak oluşumuna neden olduğu göz önüne alındığında, P.gingivalis'in AH için önemli bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir.[20] Ayrıca insanlarda AH'yi taklit eden nöropatolojinin gelişiminde bir başlatıcı rol oynayabilmektedir.[268] Periodontal hastalık ve amiloidogenez arasındaki ilişki klinik ataçman kaybı≥3 mm olan hastaların temporal oksipital korteklerinde artmış Aβ birikimini gösteren görüntüleme çalışmaları ile doğrulanmıştır.[269] İnsanlarda amiloidozun kortikal tauopati ve nörodejenerasyonu indüklemesi yirmi yıldan fazla sürdüğünden risk faktörlerine kronik uzun süreli maruziyet AH gelişimi için gerekli olabilmektedir.[270] Bununla birlikte P.gingivalis enfeksiyonlarına duyarlı bireylerin bir alt popülasyonun olduğu düşünülmektedir çünkü AH olan herkes periodontitisten muzdarip değildir.[268]

Ayrıca AH'li olgularda Fusobakterium nucleatum ve Prevotella intermedia'ya karşı da yüksek serum antikor IgG'si bulunmuştur.[12] Buna karşın demans ve AH'ye sahip hastalarda serum ve DOS P.gingivalis, T.forsythia, Treponema denticola (T.denticola) ve A.actinomycetemcomitans antikorlarının varlığı araştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.[18] Yapılan bir çalışmada da AH'li hastaların beyin dokusu kesitlerinde üç periodontopatojen bakterinin (P.gingivalis, T.denticola ve T.forsythia) varlığı araştırılmış ve sadece P.gingivalis varlığı tespit edilmiştir.[17]



Şekil 2.5. P.gingivalis ve gingipainlerin beyine etkisi. (Matsushita ve ark.[49]'dan uyarlanmıştır.)

Virüslerin de doğrudan AH patolojisine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. Herpes simpleks virüsün (HSV) amino asit sekanslarında Aβ ve tau proteinine çok benzer olan ve Aβ olarak toplanabilen glikoproteinlere sahip olduğu gösterilmiştir. HSV, APP'nin işlenmesini etkileyebilmekte ve değişen APP işlenmesinin bir sonucu olarak Aβ üretimi artabilmektedir.[271]

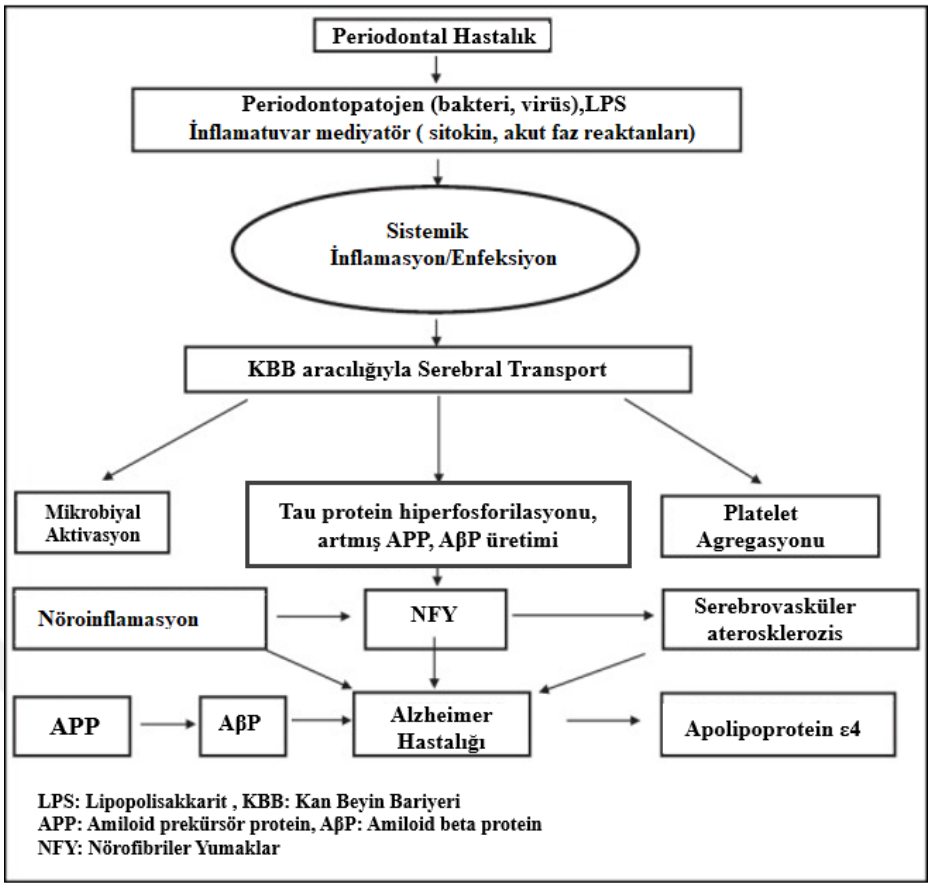
2.3.2.2. Sistemik İnflamasyon

Diş plağındaki mikroorganizmalar beyine kan dolaşımı veya periferik sinirler yoluyla girebilmektedir.[9] Bu mikroorganizmalar ve ürünleri, MSS içinde bir inflamatuvar mekanizma ortaya çıkarmaktadır. Merkezi sinir sisteminde iltihaplanma varlığının AH'de görüldüğü gibi bilişsel bozulmaya yol açtığı kayda değer kanıtlarla kabul edilmiştir. Bu inflamatuvar bozukluk nöronlar ve glial hücreler arasındaki sitokin düzeyindeki etkileşimlere atfedilmektedir.[137] İnflamasyon sırasında salınan sitokinler (özellikle TNF-α) nörodejeneratif hastalıklarda önemli rol oynamaktadır.[12] İnflamasyon sürecini şiddetlendiren TNF-α, gliosis, demiyelinizasyon, KBB bozulması ve sonuçta hücre ölümüne neden olmaktadır. Bu nedenle TNF-α'nın nörodejeneratif süreçte çok önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir.[272,273] Serum TNF-α'daki artışlarla ilişkili hem akut hem de kronik sistemik

inflamasyonların, AH'deki bilişsel düşüşle ilişkili olabileceği gösterilmiştir.[274] Ayrıca TNF ‑α seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla AH deneklerinde önemli ölçüde arttığı da rapor edilmiştir.[12]

İnflamatuvar mekanizma, periodontitisin neden olduğu inflamatuvar moleküllerin sentezini içerir ve serebral inflamasyon durumunu arttırmaktadır.[256] Periodontal patojen bakteriler ve konak yanıtı arasındaki etkileşim interlökinler (IL-1β, IL-6, IL-8), TNF-α ve CRP dahil olmak üzere yerel olarak artmış inflamatuvar molekül üretimiyle sonuçlanır.[275] Lokal olarak periodontal dokudan türetilen proinflamatuvar moleküllerin trigeminal sinir liflerini uyararak beyindeki sitokinlerin artmasına neden olabilmektedir.[276] Ayrıca sitokinler aktive edilmiş gliaya karşı sinerjik bir etkiye sahip olabilirler. Bu durum AH'nin ilerlemesini destekleyen güçlendirilmiş bir reaksiyona neden olabilmektedir.[140]

Sistemik inflamasyonun AH patogenezinde katkıda bulunabileceği birkaç mekanizma mevcuttur. Bunlar mikroglianın aktive olması, APP ve Aβ'nın işlenmesi, metabolizmanın düzensizliği, Aβ agregasyonuna yanıt olarak mikroglianın tekrar aktivasyonu ve nöroprotektif olması amaçlanan bağışıklık yanıtının şiddetlenmesine yol açan nörotoksik olan kısır bir döngü şeklindedir (Şekil 2.6).[256,277]



Şekil 2.6. Periodontal hastalığın sistemik inflamasyon yoluyla Alzheimer hastalığına olan etkisi. (Abbayya ve ark[256]'den uyarlanmıştır.)

2.3.2.3. Vasküler Değişiklikler

Periodontitisin CRP, fibrinojen ve sitokinler gibi artan inflamatuvar belirteç seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[278,279] Ortaya çıkan kanıtlar periodontitisin vasküler değişikliklere bağlı ateroskleroz ile ilişkili inflamatuvar yanıtda ve komplikasyonlarında rolü olabileceğini düşündürmektedir.[280-282] Deneysel ve klinik çalışmalar periodontitisin vasküler değişiklikler üzerinde zararlı etkileri olduğunu göstermektedir.[278] Periodontal hastalığa bağlı meydana gelen vasküler değişikliklerin sistemik inflamasyonu tetiklemesinin yanı sıra periodontopatojenlerin sistemik dolaşıma geçişi ile de gerçekleştiği görülmektedir.[283] Damar endoteline invaze olan patojen bakterilerin aterosklerotik lezyonlara ve endotelde disfonksiyona neden olduğu belirtilmiştir.[283] Bakteriyemi ile birlikte bakteri yan ürün olan LPS'ler artmış kan viskozitesi ve trombosit agregasyonundaki artışla ilişkilendirilmiştir.[284] Kan damarı endotel hücrelerine invazyon gösteren P.gingivalis'in

koagülatif etkisi ile aterom formasyonuna katkı sağladığı düşünülmektedir.[285] P.gingivalis'in yanı sıra Streptococcus sanguis dahil oral bakterilerin koagülatif etkisi aterom ve trombüs oluşumunda rol oynayabilen trombosit agregasyon proteinlerinin ekspresyonunu arttırmalarıyla açıklanmaktadır.[286,287] Deneysel modellerde periodontal patojenlerin trombosit agregasyonununun yanı sıra köpük hücre oluşum ve aterom gelişimini desteklediği gösterilmiştir.[286,288,289] Yapılan çalışma sonuçları P.gingivalis'in ApoE indüklenmiş farelerde kolesterol seviyelerini ve aterom oluşumunu arttırdığı yönündedir.[289,290] Apolipoprotein E'nin yaşa bağlı iki ana hastalık olan AH ve aterosklerozda kompleman aracılı inflamasyonun düzenleyicisi olabileceği gösterilmiştir.[291] Yüksek ateroskleroz seviyelerinin diğer faktörlerden bağımsız olarak bilişsel gerileme riskini artırdığı bildirilmiştir.[292] Beyindeki vasküler değişikliklerin AH patolojisi ve oluşumuna katkıda bulunabileceği rapor edilmiştir.[293,294] Trombositler APP'nin birincil kaynağıdır ve serebrovasküler patoloji ile ilişkili trombosit agregasyonu beyinde Aβ üretimini arttırabilmektedir.[294,295] Amiloid-β proteini endotel hücrelerinde APP üretimini düzenleyen inflamatuvar proteinlerin salgılanmasına neden olmaktadır.[277] Alzheimerlı bireylerin sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla damar aterosklerozuna sahip oldukları bildirilmiştir.[296,297] Ayrıca serebrovasküler ateroskleroz derecelendirilmeleri artmış nöritik plak ve nörofibriler yumak yoğunlukları ile ilişkilendirilmiştir.[296,297] Böylelikle AH patolojisinde önemli rol oynayan Aβ'nin endotelyal disfonksiyon ve aterosklerotik değişikliklerin etkisiyle de açığa çıkabildiği görülmektedir. Bu iki hastalık arasındaki bağlantıda vasküler yapıda meydana gelen değişikliklerin önemi göze çarpmaktadır.[14]

2.4. Oksidatif stres

Oksidatif stres, artan ROT seviyeleri ile düşük antioksidan mekanizma aktivitesi arasındaki dengesizlik ile tanımlanır. Artan oksidatif stres, hücresel yapıya zarar vererek dokuları tahrip etmektedir.[298] Serbest radikaller, bulundurdukları eşlenmemiş elektronları yuzunden farklı yapılarla [lipid, protein, deoksiribonükleik asit (DNA), nukleotid koenzimler gibi] oldukça yuksek seviyede reaksiyona girebilme eğilimindedir. Reaktif oksijen türleri, oksijen serbest radikalleri ve oksijen radikali üretiminde yer alan radikal olmayan oksijen türevleri olarak tanımlanmaktadır.[299] Reaktif oksijen türleri istirahatte ve farklı uyaranlara yanıt olarak çeşitli hücresel işlevler için gerekli olan aktif oksijen

formudur.[300] Normal hücresel metabolizmada yer almakta ve çoğu dokudaki hücreler tarafından sürekli olarak üretilmektedirler.[301] Fizyolojik koşullar altında ROT aracılı doku hasarını önleyen antioksidanlar tarafından etkili bir şekilde nötralize edilmektedir.[230] İnflamasyon sırasında, ROT üretimi esas olarak doğuştan gelen bağışıklık sistemi hücreleri olan nötrofil ve makrofajların fagositoz sürecinde büyük ölçüde artmaktadır.[302] Ayrıca ROT'un yüksek seviyeleri veya aktiviteleri antioksidan savunma sistemi tarafından dengelenememekte ve bu durum oksidatif strese ve doku hasarına yol açmaktadır.[303] Lipid peroksidasyonu, DNA hasarı, mitokondriyal disfonksiyon, protein hasarı ve önemli enzimlerin oksidasyonunu içeren doğrudan doku hasarına neden olabilmekte ve bunun neticecesinde sinyal molekülleri veya inflamasyon aracıları olarak işlev görebilmektedir.[303] Dahası, ROT'un birçok inflamatuvar hastalığın ilerlemesinde merkezi rol oynadığı da gösterilmiştir.[302]

Oksidatif stresin periodontal yıkıma yol açan proinflamatuvar sitokinlerde artışa yol açtığından periodontitis gelişimi üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu belirtilmiştir.[304] Reaktif oksijen türleri, inflamatuvar yanıt sırasında baskın olarak PMNL tarafından üretilmekte ve bu durum hücre dışı matriks bileşenlerinin bozulmasına yol açmaktadır.[305,306] Periodontal hastalık sürecinde oluşan yüksek miktarda ROT'un diş eti dokusunda, periodontal ligamentte ve alveol kemiğinde artmış oksidatif hasar yarattığı ve periodontal dokularda yıkıma ve osteoklastik aktiviteye neden olduğu gösterilmiştir.[307,308] Periodontitisli bireylerde oksidan kapasitenin arttığı ve eş zamanlı olarak antioksidan kapasitenin ise azaldığı görülmüştür.[304] Ayrıca plazma oksidatif stres düzeyi ile periodontal ataçman kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.[309] Antioksidan seviyenin periodontal hastalığa sahip bireylerde hem lokal hem de sistemik olarak daha düşük olduğu görülmüştür.[310] Periodontal hastalığın redoks dengesizliği yaratarak oksidan antioksidan dengesini bozduğu ve bu teraziyi oksidatif stres yönüne çevirdiği açıkça görülmektedir.[311]

Beyinde artan oksidasyon yaşlanma ve AH ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir.[312] Beynin büyük ölçüde kolayca oksitlenen lipidlerden oluştuğu ve yüksek oksijen tüketim oranına sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca güçlü antioksidan savunmalara sahip olmadığı için oksidatif strese karşı savunmasız bir organdır.[313] Dahası, beyin dokusundaki yüksek demir konsantrasyonu Aβ proteini birikimini ve nörodejenerasyonu teşvik eden serbest radikallerin oluşumunu arttırmaktadır.[314] Son zamanlarda yapılan 60-70 yaşlarındaki 116 yüksek bilişsel işlevli bireyin katıldığı bir çalışmada sistemik redoks dengesizliğinin hafif

kognitif bozukluk ve geç başlangıçlı AH ile sonuçlanabileceği bildirilmiştir.[315] Artan kanıtlar oksidatif stresin AH'nin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunan önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.[313] Aşırı ROT mitokondriyal disfonksiyon ve geçiş metallerinin anormal birikimi gibi mekanizmalardan üretilebilirken Aβ ve tau proteinlerinin anormal birikimi de redoks dengesizliğini teşvik etmektedir.[316] Ek olarak kanıtlar oksidatif stresin Aβ üretimi ve agregasyonunu artırabileceği ve tau'nun fosforilasyonu ve polimerizasyonunu kolaylaştırabileceği böylece AH'nin başlamasını ve ilerlemesini destekleyen bir kısır döngü oluşturabileceğini ileri sürmektedir.[313]

Periodontitis ve AH arasındaki ilişki incelendiğinde olası mekanizmalardan birinin de oksidatif stres olduğu düşünülmektedir.[317] Kronik periodontitisin sistemik oksidatif stresin başlıca kaynaklarından biri olduğu gösterilmiştir. Beyindeki oksidatif stres ile doğrudan ilişkisi kurulmamış olsa da periodontitis kaynaklı serbest radikal üretiminin sistemik antioksidan savunmaları bastırdığı ve beyin dokusunu olumsuz yönde etkileyebileceği öne sürülebilir.[14] Dahası, güncel bir deneysel çalışmada ratlara periodontal hastalık indüklenmesinin beyindeki antioksidan ajanların etkisini azaltarak bilişsel düşüşe neden olabileceği gösterilmiştir.[61] Yapılan başka bir çalışmada ise P.gingivalis indüklenmiş fare beyinlerinde oksidatif protein içeriği saptanmış ve artmış akut faz inflamatuvar yanıtı gözlenmiştir.[318]

2.4.1. Total Oksidan Seviye ve Total Antioksidan Seviye

Oksidatif stres seviyesini değerlendirmek amacıyla oksidasyon ürünlerinin ölçümü yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.[319] Oksidasyon ürünlerinin ölçümlerine alternatif olarak yakın zamanda TOS'u ölçen bir test geliştirilmiştir.[52] Total oksidan seviye ölçümü açığa çıkan serbest radikallerin meydana getirdiği yıkım sonucunda oluşan hasarın belirlenmesini sağlamaktadır. Bu değerlendirme yöntemi oksidatif stres ölçümünde oldukça önemli ve güncel bir yöntemdir.[52,320]

Antioksidan bariyerin bozulmasının hücre bileşenlerinin oksidatif/nitrozatif modifikasyonlarından doğrudan sorumlu olduğuna inanılmaktadır.[321] Nitekim antioksidan rezervler tükendiğinde serbest oksijen radikallerinin temizlenmesi/nötralizasyonu gerçekleştirilememektedir. Çok sayıda enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan ve bunların sinerjik etkileri total oksidatif ve antioksidatif kapasitenin değerlendirilmesinde

önemli yer tutmaktadır.[322,323] Antioksidan seviyesini belirlenmesi redoks dengesizliğinin yoğunluk seviyesinin karşılaştırılmasına genel anlamda izin vermektedir. Bu amaçla spektrofotometrik, elektrokimyasal ve kromatografik yöntemler kullanılır.[52,324,325] Bu yöntemlerin benzer bir ölçüm prensibi olmasına rağmen tek tek antioksidanların total antioksidan potansiyeline katkısı değişiklik göstermektedir. Bu nedenle vücudun total antioksidan potansiyelini karakterize eden birkaç parametrenin değerlendirilmesi gerekmektedir.[326] Total antioksidan seviye, antioksidan türlerinin tamamını kapsayan total antioksidan kapasiteyi göstermektedir.[53] Ayrıca oksidatif stres varlığında antioksidanların elimine ettiği serbest radikallerin kapasitesini gösteren biyokimyasal bir parametredir.[327] Antioksidanların birbirine bağımlı etkinliklerinden dolayı, ayrı ayrı ölçümleri yerine hepsinin total olarak değerlendirilmesi daha güvenilir ve kullanışlı bir yöntem olacağı belirtilmiştir.[328] Total antioksidan seviye ölçümü henüz keşfedilememiş veya ölçülememiş antioksidan türlerinin etkinliği hakkında da bilgi vermektedir. Total protein (yüksek oranda albumin), bilirubin, karotenoid, ürik asit, askorbik asit ve tokoferol gibi çeşitli antioksidan kapasitelerinin toplamını içeren önemli bir parametredir.[329]

Oksidatif stresin belirteçlerinin periodontal tanı için olası bir araç olarak kullanılabileceği kapsamlı bir şekilde tartışılmaktadır.[330] Salya TAS'ın ölçülmesinin periodontal tanı için önemli bir araç olarak düşünülebileceği gösterilmiştir.[50] Önceki çalışmalar periodontitis hastalarında salya TOS'un arttığını ve periodontal tedavi ile azalabileceğini göstermektedir.[331,332] Yapılan birçok çalışmada periodontitis hastalarında TOS değerinin daha yüksek,[53] TAS değerinin ise daha düşük seviyede olduğu gösterilmiştir.[50,54,55,333]

Çalışmalar periodontal hastalıkta olduğu gibi AH'de de oksidatif stresin rolünü desteklenmektedir.[316] Amiloid-β proteini, AH'nin birincil patolojik belirtecidir ve doğrudan ROT oluşumunda rol oynamaktadır.[56] Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, AH'de serum TAS değerinin sağlıklı bireylerle kıyaslandığında daha düşük olduğu saptanmıştır.[56,57] Yükselmiş TOS ve azalmış TAS konsantrasyonları ile birlikte oksidatif stres ve kolajen yıkımının AH'deki bilişsel bozulmada rol oynayabileceği düşüncesi ön plana çıkmaktadır.[58]

2.5. Sitokinler

Sitokinler, sayıları giderek artan ve hastalıkların immünopatolojisinde hayati önem oynayan moleküllerdir. Koruyucu bağışıklığın geliştirilmesi için "uygun" sitokinlerin üretimi gereklidir. 'Uygun olmayan' sitokinlerin üretimi, yıkıcı veya ilerleyici hastalıkları ortaya çıkarabilmektedir.[334] Sitokinler, farklı efektör hücrelerin üretimi ve aktivasyonu üzerinde büyük bir etkiye sahip olan hücre düzenleyicileri olarak bilinmektedir. Sitokinler T hücreleri ve makrofajlar gibi geniş bir hücre yelpazesi tarafından üretilmektedir. Sitokinler, bağışıklık ve inflamasyonun başlama ve efektör aşamalarında yer alan düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir ve genellikle geçici olarak üretilirler. Ayrıca pikomolar konsantrasyonlarda hareket eden son derece güçlü pleiotropik moleküllerdir ve nispeten düşük sayılarla ifade edilen spesifik hücre yüzey reseptörleri ile etkileşirler.[335] Bir hücrenin belirli bir sitokine yanıtı lokal konsantrasyon, hücre tipi ve sürekli olarak maruz kaldığı diğer hücre düzenleyicilerine bağlıdır. Sitokinler bir ağ içinde öncelikle birbirlerini indükleyerek hücre yüzey reseptörlerini transmodüle ederler ve sonrasında da hücre işlevi üzerinde sinerjik veya antagonistik etkileşimler yaparak etkileşime girerler.[335] Sitokinler bariyer bölgelerindeki patojenlere ve uyaranlara karşı ilk yanıt dalgasında hareket eden ve doku hücrelerini lenfositler ve aksesuar hücre popülasyonları ile birleştiren hem homeostazın hem de inflamatuvar süreçlerin anahtar modülatörleridir.[336,337]

2.5.1. IL-1β

Interlökin-1 ailesi, bağımsız olarak lokal ve sistemik inflamasyonu ve antiinflamatuvar yanıtı indüklediği bilinen 11 benzersiz (IL-1α and IL-1β, IL-18, IL-33, IL-36α, β, g, IL-1Ra, IL-36Ra, IL-38 ve IL-37) ligand ve antagonistik reseptörden oluşmaktadır.[338] IL-1α ve IL-1β, keşfedilen ilk interlökinlerdir ve IL-1 reseptör tip 1 (IL-1R1) aracılığıyla sinyal verme yoluyla proinflamatuvar yanıtlar sergilemektedirler. Konağın doğuştan gelen bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir proinflamatuvar sitokindir. Interlökin-1β aracılı inflamasyonun patojenlerle mücadele ve doku onarım mekanizmalarına yardımcı olmak için geliştiği bildirilmiştir.[339]

Interlökin-1β esas olarak makrofajlar ve dendritik hücreleri tarafından eksprese edilmekle birlikte gingival fibroblastlar, periodontal ligament hücreleri ve osteoblastlar

tarafından da salgılanabilmektedir.[340] Interlökin-1β'nin salgılanması ilk olarak bir proprotein olarak gerçekleşmekte ve daha sonra kaspaz-1 tarafından aktif formuna proteolize edilmektedir. İnaktif öncü pro-IL-1β, patojenle ilişkili moleküler modellere veya hasarla ilişkili moleküler modellere yanıt olarak üretilmektedir.[341]

Salgıladıktan sonra ortamda biriken IL-1β, bir dizi inflamatuvar reaksiyonu tetikleyerek periodontitis patolojisinde rol oynamakktadır.[342] Genel olarak inflamatuvar bölgedeki IL-1β, artan lokal kan akışı, lökosit göçü ve nötrofil infiltrasyonundan kaynaklanmaktadır.[343] Ayrıca, IL- 1β kemik rezorpsiyonunun güçlü bir uyarıcısı olarak da görev yapmakta ve bu durum IL-1β'yı periodontitis patogenezinde önemli bir sitokin haline getirmektedir.[39] Interlökin-1β, periodontal doku yıkımının güçlü bir uyarıcısı olarak rol oynamaktadır.[39] Hücre dışı matriks degradasyonuna katkıda bulunan ve dolayısıyla kemik rezorpsiyonuna ve doku yıkımına yol açan kolajenolitik enzimlerin ve MMP'lerin ekspresyonunu arttırmaktadır.[343,344] Osteoblastlar, osteoklastlar, nötrofiller ve sementoblastlar dahil olmak üzere periodontal inflamasyonla ilgili çeşitli hücre tiplerinde MMP-9 ekspresyonunu arttırarak doku yıkımına neden olmaktadır.[345,346] IL-1β ayrıca RANKL için çözünür bir reseptör olan ve RANK'a bağlanmasını önleyen osteoprotegerin (OPG) üretimini düzenlemektedir.[347,348] Interlökin-1β RANK/RANKL/OPG sistemini etkilediğinden kemik metabolizması ile ilişkilendirilmiştir.[349] Interlökin-1β'nin biyolojik etkilerinin periodontitiste yükselen konsantrasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir.[39] Sağlıklı kontrollere kıyasla periodontitisli hastalarda salya ve DOS IL-1β seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir.[350, 351] Daha derin periodontal cebi ve sondalama sırasında daha şiddetli kanaması olan hastaların artmış DOS IL-1β seviyelerine sahip olduğu da gösterilmiştir.[41,42] Ayrıca aktif periodontal hastalığı olan bireylerin sağlıklı diş etine sahip bireylere nazaran serum IL-1β seviyesinin daha yüksek olduğu da tespit edilmiştir.[352] Bunun sonucunda kronik periodontitis hastalarında serum IL-1β'nin yüksek bir seviyeye ulaşarak sistemik bir etkiye yol açabileceği düşünülmektedir.[353, 354] Bu bulgu, IL-1β'nin periodontitis ile kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar gibi sistemik hastalıklar arasında olası bir nedensel bağlantı olduğuna da işaret etmektedir.[355]

Proinflamatuvar sitokinler ile senil plaklar arasındaki etkileşimin AH'nin temel özelliklerinden biri olduğu daha önceden rapor edilmiştir.[356] Beyinde kronik Aβ birikimi proinflamatuvar sitokinlerin başlıca kaynağı olan mikrogliayı aktive ederek serebral nöroinflamasyonu harekete geçirmektedir.[356] Alzheimer hastalarının beyin hücrelerinde IL-

1β sentezinin arttığı gösterilmiştir.[45] Ayrıca IL-1β sinyalinin engellenmesinin AH'ye terapötik fayda sağlayabileceği de dile getirilmiştir.[46] Interlökin-1β dahil inflamatuvar sitokinlerin periodontitis hastalarının periferik kanında yükseldiği ve bu inflamatuvar sitokinlerin AH'de görülen serebral inflamasyonu şiddetlendirebileceği düşünülmektedir.[49] İlginç bir şekilde IL-1β'yi nötralize etmenin tau patolojisini zayıflattığı ve AH'li farelerde bilişi eski haline getirdiği gösterilmiştir.[46] Yapılan bir başka çalışmada IL-1β gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından ölçülen yüksek seviyedeki kronik inflamasyonun toksik olabileceği ve beyinde Aβ üretimini, agregasyonunu ve toksisitesini daha da uyarabileceği gösterilmiştir.[49] Birçok çalışmada IL1β'nin hem AH[36,357-359] hem de periodontitis hastalarında[350,351,353,360-362] yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir. Periodontitis ve AH'nin beraber değerlendirildiği deneysel çalışmalarda ise periodontitisli AH grupların karaciğer[23] ve beyin dokularında[24, 363] periodontitis olmayan AH'lilere göre IL-1β seviyesinin daha yüksek olduğu dile getirilmiştir. Sochocka ve ark. yaptıkları klinik çalışmada periodontitisli bireylerde IL-1β seviyelerini değerlendirmişler ve proinflamatuvar sitokinlerin biliş seviyesini düşürdüğünü dile getirmişlerdir.[260]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05/03/2020 tarihli toplantısında 2020/42 protokol numarası ile onay alınmıştır.

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmamıza, kesitsel çalışma dizaynına uygun olarak, AH grubunda 26, bilişsel sağlıklı (BS) grupta 51 olmak üzere toplamda 77 birey dahil edildi. AH grubu, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na rutin tibbi muayene için gelen, hafif/orta seviye AH teşhisi konulmuş bireylerden seçildi. Bu bireylerden, gönüllük esasına uygun olarak, çalışmamıza katılmayı kabul edenler Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na yönlendirildi ve dahil etme kriterlerimize uyan bireyler çalışmamıza alındı. Bilişsel sağlıklı (BS) grup ise Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na rutin muayene için başvuran bireyler arasından çalışmamıza katılmayı kabul eden gönüllülerden seçildi. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalara çalışmanın amacı ve içeriği hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgi verildi, kendileri veya birinci derece yakınları/vasileri Helsinki Deklarasyonu[364] doğrultusunda bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Ayrıca bireylere sosyodemografik bilgileri içeren bir anket (yaş, sistemik durum, ilaç kullanımı, fırçalama alışkanlığı, eğitim vs.) uygulandı.

Çalışmamızdan çıkarılma kriterleri;

- 50 yaştan küçük, 90 yaştan büyük olan,
- Diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon, kalp, böbrek ve karaciğer hastalığı olan,
- Sigara içen,
- Son 6 ayda periodontal tedavi gören veya antibiyotik kullanan,
- Düzenli antiinflamatuvar ve kortikosteroid kullanan,
- 5'ten az dişi olan,
- Diş eti büyümesi olan bireyler,
- Grade C periodontitis olan bireyler olarak belirlendi.

Çalışmamıza dahil edilen 77 birey AH'ye sahip (n=26) ve BS (n=51) olmak üzere 2 gruba ve periodontitis olma durumuna göre de 4 alt gruba ayrıldı:

- PO-AH: Periodontitis olmayan Alzheimer hastaları (n=12)
- P-AH: Periodontitisli Alzheimer hastaları (n=14)
- PO-BS: Periodontitis olmayan bilişsel olarak sağlıklı bireyler (n=28)
- P-BS: Periodontitisli bilişsel olarak sağlıklı bireyler (n=23)

3.2. Mini Mental Durum Testinin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza katılan AH'li bireylere Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzman hekimler tarafından bilişsel durumu değerlendirmek için kullanılan ve 11 sorudan oluşan MMDT uygulandı. 30 puan üzerinden değerlendirilen testte bireyeler aldıkları puana göre 24-30 arası normal, 18-23 arası hafif demans, 10-18 arası orta, 10 ve altı ciddi demans olarak sınıflandırıldı.[365]

3.3. Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza katılan tüm hastaların ağız içi muayeneleri yapılıp panoramik radyografileri alındı. Bireylerin rutin periodontal parametreleri [plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), SK%, PCD, KAS] UNC-15 sond yardımıyla ölçüldü ve PİYA hesaplandı. Daha sonra periodontal tedavi ihtiyacı olan bireylerin rutin periodontal tedavileri tamamlandı. Çalışmamıza katılan 77 birey 2017 yılında güncellenen periodontal hastalık sınıflama kriterlerine göre periodontitis olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı.[366]

- Periodontitis grubuna, komşu olmayan en az iki dişte PCD≥5 mm, periodontal kaynaklı diş kaybı olan ≤4 diş olan, radyolojik olarak kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanan kemik kaybı ve sondalamada kanaması mevcut, Evre II ve III bireyler dahil edildi.[176]
- Periodontitis olmayan gruba, hem sağlıklı hem de azalmış periodonsiyuma sahip PCD≤3 mm ve SK%<10 olan periodontal sağlıklı ve PCD≤3 mm ve SK%≥10 olan gingivitis hastaları dahil edildi.[186]

3.3.1. Plak İndeksi

Çalışmamızda Silness ve Löe[367] tarafından tanımlanan, periodontal sondun diş yüzeyine sürtülüp çekilmesi şeklinde değerlendirilen Pİ kullanıldı. Bireye ait Pİ değeri; her bir dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal ve meziolingual yüzeyinden alınan Pİ değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (Diş sayısıX4) bölünerek hesaplandı. Bu indekse göre;

0: Diş eti bölgesinde dental plak yok,

1: Serbest diş eti kenarında veya dişte komşu bölgeye yapışık film şeklinde dental plak,

2. Diş eti cebinde, diş eti kenarında ve komşu diş yüzeyinde gözle görülebilir dental plak,

3. Diş eti cebinde, diş eti kenarında ve komşu diş yüzeyinde gözle görülebilir miktarda yoğun ve yumuşak eklenti varlığı anlamına gelmektedir.[367]

3.3.2. Gingival İndeks

Diş eti kenarı ve papiller alanların değerlendirilmesinde Löe ve Silness[368] tarafından tanımlanan Gİ kullanıldı. Bireye ait Gİ değeri; her bir dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal ve meziolingual yüzeyinden alınan Gİ değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (Diş sayısıX4) bölünerek hesaplandı.

Bu indekse göre;

0: Sağlıklı diş eti,

1: Hafif iltihap, renkte hafif değişiklik ve hafif ödem, sondalamada kanama yok,

2: Orta derecede iltihap, kırmızılık, ödem ve sondalamada kanama var,

3: Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem, ülserasyonlar ve spontan kanama eğilimi mevcut şeklinde sınıflandırılmıştır.[368]

3.3.3. Periodontal Cep Derinliği

PCD, meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual olmak üzere altı bölgeden UNC15 periodontal sond yardımıyla ölçüldü. Ölçümler sırasında periodontal sond basınç uygulamadan kendi ağırlığıyla, dişlerin uzun eksenine paralel olarak

konumlandırıldı ve diş eti kenarından periodontal cep tabanına kadar olan mesafe ölçülerek kaydedildi.

Bireye ait PCD değeri; her bir bölgeden alınan PCD değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (Diş sayısıX6) bölünerek hesaplandı.

3.3.4. Klinik Ataçman Seviyesi

Bireylerin KAS değerleri, periodontal cep derinliğine diş eti çekilme miktarlarının (mine-sement sınırından diş eti kenarına kadar olan mesafe) eklenmesiyle hesaplandı. Ölçümler altı noktadan (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) UNC15 sond kullanılarak yapıldı.

Bireye ait KAS değeri; her bir bölgeden alınan KAS değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (Diş sayısıX6) bölünerek hesaplandı.

3.3.5. Diş Eti Kanama İndeksi

Periodontal sond diş eti cebi içerisinde hafif bir basınç uygulanarak gezdirildiğinde, 30 sn içinde kanama olması durumunda (+), kanama olmaması durumunda (-) değer verildi. Ayrıca mesibukkal, mesiolingual, distobukkal, distolingual, midbukkal ve midlingual olmak üzere dişlerin altı yüzeyinden kanama olan bölge sayısı kaydedildi.[369] Bireye ait tüm ağız SK% aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

SK% = Kanayan bölge sayısı/ ölçülen alan sayısı x 100 olarak hesaplandı.

3.3.6. PEYA ve PİYA Hesaplanması

Diş eti çekilmesi SK% ve KAS ve değerleri kullanılarak www.parsprototo.info web sitesinden ulaşılabilen bir Microsoft Excel tablosundan yararlanılarak hesaplandı.[217]

3.4. Salya Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya katılan bireylerden salyalarını ağız tabanında biriktirerek 10 dakika boyunca 60 saniyede bir verilen test kabına tükürmeleri istendi.[370] Uyarılmamış salya örnekleri sabah erken saatlerde ve klinik periodontal parametrelerin ölçümünden önce toplandı. Toplanan salya örnekleri enjektör (Beybi, 21G, TR) yardımıyla steril Eppendorf tüplere aktarıldı ve parafilm ile kaplanarak analiz gününe kadar -80ºC'de muhafaza edildi.

3.5. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya katılan tüm bireylerin sağ antekubital veninden toplamda 2 tüp kan örneği sorumlu klinik hemşiresi tarafından alındı. DNA izolasyonu için vakumlu K3 EDTA'lı tüplere alınan 3 mL kan örneği herhangi bir santrifüj işlemi uygulanmadan -80°C'de saklandı. Jelli serum separatör tüplere (BD Vacutainer SSTTM II Advance 8,5 mL, ABD) alınan 8 mL'lik kan örneği ise biyokimyasal parametrelerin ölçümü için 3500 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri steril (Beybi, 21G, TR) enjektörler yardımıyla eppendorf tüplere aktarıldı ve parafilm ile kaplanarak analiz gününe kadar -80°C'de muhafaza edildi.

3.6. Biyokimyasal İşlemler

Çalışmamızın biyokimyasal işlemleri Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Laboratuvarında yapıldı. ApoE genotiplendirilmesi için PCR-RFLP (Polimeraz Zincir Reaksiyonu- Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizm) yöntemi kullanıldı. Serum ve salya örneklerindeki TAS, TOS ve IL-1β seviyeleri ise ELİSA yöntemi ile ölçüldü.

3.6.1. Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi ile ApoE Genotiplerinin Belirlenmesi

Çalışmamızda genomik DNA izolasyonu Thermo Scientific GeneJET Genomic DNA Purification kit ile üretici firmanın talimatları doğrultusunda yapıldı.

3.6.1.1. Thermo Scientific GeneJET Genomic DNA Purification Kit ile DNA İzolasyonu

Kan örneğine (200 µl'lik) 400 µl Lysis solüsyonu ve 20 µl Proteinaz K solüsyonu eklendi. Pipetaj yapılara iyice karıştırıldı. Karışım 10 dakika 56°C'de inkübe edildi (Şekil 3.1).

Şekil 3.1. Örneklerin 56°C'de inkübasyonu

Etanol ilavesi 200 µl olarak yapıldı ve pipetaj yapılarak tekrar karıştırıldı. Hazırlanan lizat collection tube içerisindeki GeneJET kolonuna uygulandı. 6000 g'de 1 dakika döndürüldü (Şekil 3.2). Kolon 2 mL'lik yeni collection tube'a alındı. 500 µl Wash Buffer I eklendi. 8000 g'de 1 dakika döndürüldü. Kalıntı atıldı. 500 µl Wash Buffer II eklendi. En yüksek hızda (≥12.000g) 3 dakika döndürüldü.

Şekil 3.2. Pipetaj yapılan örnekler ve santrifüj işlemi, ardından Wash Buffer I Solüsyonunun Eklenmesi

Kolon temiz bir 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne yerleştirildi. Genomik DNA'nın elüsyonunu sağlamak için 200 µl Elüsyon tamponu kolon zarının merkezine eklendi. Oda sıcaklığında 2 dakika bekletildi ve 8000 g'de 1 dakika döndürüldü. Maksimum DNA verimi için elüsyon adımını ilave 200 µl elüsyon tamponu ile tekrarlandı. İlk elüsyon tampon 200 ul kullanıldı, 2. Elüsyon tampon hacmi 100 ul, totalde 300 ul hacim ve daha konsantre DNA elde edilmiş oldu. Kolonlar atıldı. Saflaştırılmış DNA PCR uygulaması için hazır hale getirildi (Şekil 3.3).

Şekil 3.3. PCR için hazır hale gelen saflaştırılmış DNA

3.6.1.2. PCR ile ApoE Gen Bölgesinin Çoğaltılması

İzole edilen DNA örneklerinden ApoE gen bölgesinin çoğaltılması için PCR yöntemi kullanıldı. Bu amaçla bölgeye spesifik primer dizileri sentezlettirildi:

Forward[87] : 5'-GCGGGCCCCGGCCTGGTACAC-3'
Reverse[87] : 5'-GACGCGGGCACGGCTGTCCAAGGA-3' olarak belirlendi.

Örneklerimizin amplifikasyonunu sağlamak için optimizasyon çalışmaları yapıldı. Bu çalışmalarda PCR parametrelerinin biri dışında diğer tümü sabit tutularak yapılan denemeler sonucunda en uygun amplifikasyon koşulları sağlandı. Optimal amplifikasyonun gerçekleştiği PCR reaksiyon karışımları Çizelge 3.1'de, optimal amplifikasyonun gerçekleştiği PCR döngü koşulları ise Çizelge 3.2'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. PCR reaksiyon karışım konsantrasyonları

Reaksiyon Karışım Konsantrasyonu	Kullanılan Miktar
Master Mix (Solis Biodyne)	4 ul
Primer Forward (10 pmol)	0.5 ul
Primer Reverse (10 pmol)	0.5 ul
H_2O	14 ul
Genomik DNA (50 ng/ul)	1
Total Hacim	20 ul

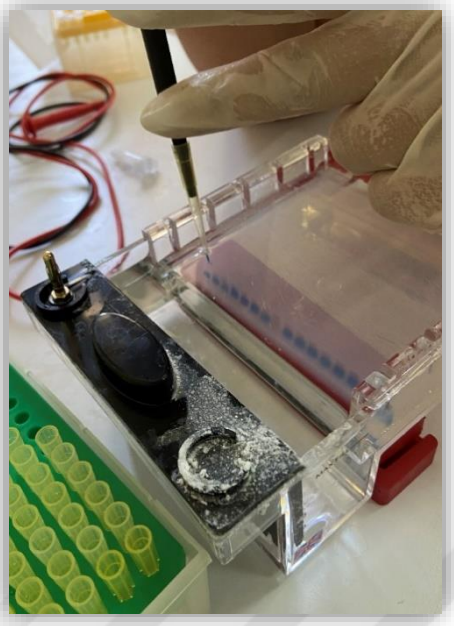
Çizelge 3.2. PCR döngü koşulları

Sıcaklık	Süre	
94 ºC	5 dk	
94 ºC	1 dk	35 döngü
62 ºC	1 dk	
72 ºC	1 dk	
72 ºC	10 dk	

Elde edilen PCR ürünleri %2'lik agaroz jelde yürütüldü ve görüntüleme cihazında görüntülendi (Chemidoc MP Bio-RAD, Amerika). ApoE genine ait PCR ürününün büyüklüğü 238 baz çifti büyüklüğünde elde edildi.

Agaroz jel elektroforezi aşağıdaki işlem sırası ile uygulandı:

1. 2 gram agaroz tartılarak bir balon joje içine alındı, 100 ml 1X TBE tamponu eklendi.
2. Mikrodalga fırında agaroz tamamen çözülene kadar ısıtıldı.
3. Jel içine 5 ul 10 mg/ml'lik ethidium bromid eklendi.
4. Jel elektroforez kalıbına dökülerek, elektroforez tarakları yerleştirildi ve yaklaşık 30 dakika kadar donması beklendi.
5. Taraklar dikkatlice çıkarılarak jel kabı, içinde 1X TBE tamponu bulunan elektroforez tankına yerleştirildi.
6. Jel içinde açılmış olan kuyucuklara Marker ve PCR ürünleri yaklaşık 10 ul hacimde aplike edildi (Şekil 3.4).
7. Tank güç kaynağına bağlanarak 15 volt/cm olacak şekilde 25-30 dakika süreyle elektrik akımı verilere elektroforez yapıldı.
8. Bant oluşumu görüntüleme sisteminde (Chemidoc MP Bio-RAD, Amerika) incelendi. ApoE gen bölgesine spesifik primerlerle çoğaltılan bölge, 238 baz çifti (bp) büyüklüğünde saptandı.



Şekil 3.4. Jel elektroforezine marker yüklemesi

3.6.1.3. ApoE Genotiplendirme

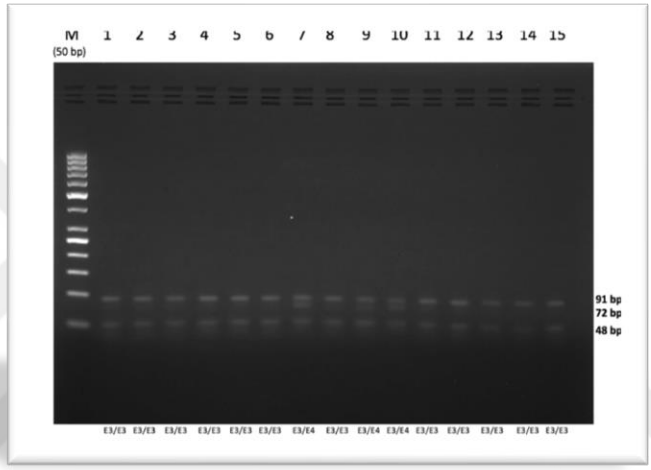
Apolipoprotein E genotiplendirilmesi PCR-RFLP yöntemi ile yapıldı. Bunun için çoğaltılan gen bölgesinin HhaI enzimi (Thermo Fisher Scientific) ile 37^0C'de 2 saatlik inkübasyonu sonucu oluşan kesim bölgelerine ait bant oluşumları incelendi. Kesim ürünlerini incelemek amacıyla hazırlanan reaksiyon karışımı aşağıda Çizelge 3.3'te gösterilmiştir.

37^0C'de 2 saatlik inkübasyonu sonunda elde edilen kesim ürünleri %3' lük agaroz jelde 150 V'da 25-30 dakika yürütülerek oluşan bantlar görüntüleme sisteminde incelendi (Şekil 3.5). Bant büyüklükleri Bio-Rad, Image Lab 6.1 programı kullanılarak analiz edildi. Buna göre oluşması beklenen bant büyüklükleri;

- ApoE Ɛ2 için; 91- 83- 38-19,
- ApoE Ɛ3 için; 91- 48-38-35-19,
- ApoE Ɛ4 için;72-48-38-35-19 olarak belirtildi.[87]

Çizelge 3.3. Kesim ürünlerini incelemek amacıyla hazırlanan reaksiyon karışımı konsantrasyonları

Reaksiyon Karışım Konsantrasyonu	**Kullanılan Miktar**
H_2O	13 ul
Tampon	1,5 ul
Hha I Enzim (10 U/ul)	0.5 ul
PCR ürünü	5 ul
Total Hacim	20 ul



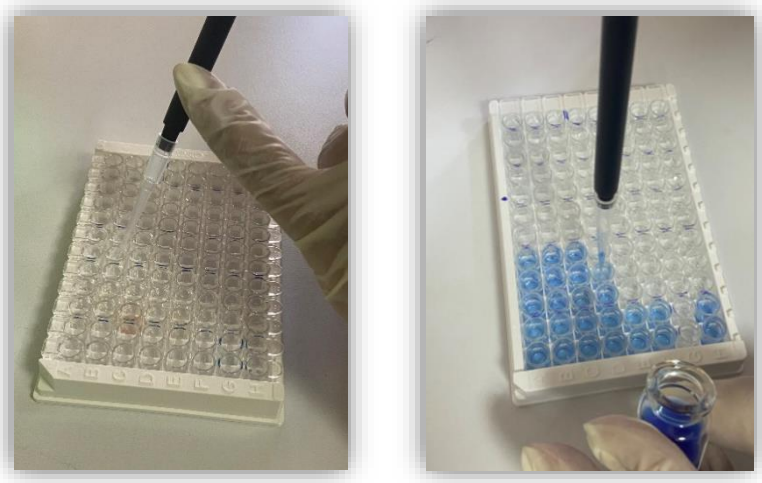
Şekil 3.5. PCR-RFLP yöntemi ile ApoE genotipleme analizi

3.6.2. Serum, Salya TAS ve TOS'un Biyokimyasal Analizi

Serum ve salya TAS ve TOS analizi ELISA yöntemi ile belirlendi. Bu amaçla çalışmada her bir proteine spesifik dizayn edilmiş BT- LAB ELISA kitleri kullanıldı.

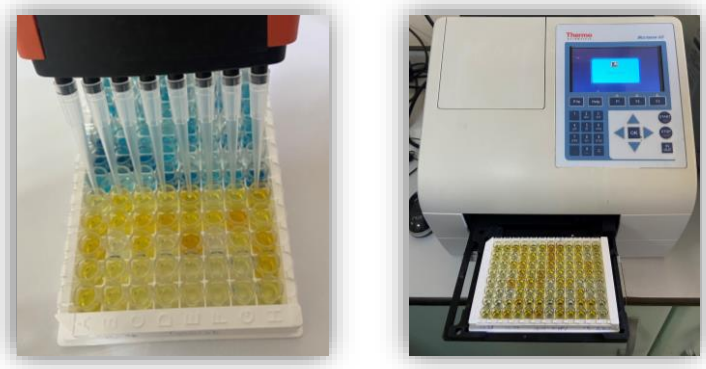
Serum ve salya örnekleri -80 ℃ dolaptan alındı ve oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Kullanılacak ELISA kitindeki tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Test için gereken strip sayısı belirlendi ve kullanılamayan stripler 2-8 ℃'ye alındı. Standart çözeltiler hazırlandı. Salya örnekleri 4°C'de 1000 devirde 15 dk santrifüj edildi. Ardından standartlar 50µl, örnekler 40µl hacminde kuyucuklara alındı. Standartların olduğu kuyucuklar hariç (standartlar biyotinlenmiş antikor içermektedir) diğerlerine çalışılan örneğin antikorundan 10 µl eklendi. Ardından standart ve örneklerin olduğu kuyucuklara 50 µl 50µl streptavidin-

HRP eklendi (Şekil 3.6). İyice karıştığından emin olduktan sonra plaka örtüldü ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.



Şekil 3.6. BT-LAB marka ELISA kitlerinde kuyucuklara örnek ve streptavidin-HRP yüklemesi

İnkübasyon alınan plate, üzerindeki koruyucu alındıktan sonra yıkama solüsyonuyla 5 defa yıkandı. Bağlı olmayan avidin-örnek birleşimi uzaklaştırıldı. İyice kuruduktan emin olunduktan sonra çalışılan örneğe tanımlı 50µl substrat solüsyonu A ve ardından her kuyucuğa 50µl substrat solüsyonu B eklendi. Eklenen substratlar kuyucuklara bağlı örneklerle tepkimeye girerek sarı renk aldılar. Renk değişimi başlangıçta kuyucuklara bağlanan örnek miktarına göre şekillendi. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca yeni bir koruyucu ile kapatıp inkübe edildi. İnkübasyondan alınan plate bağlı birleşik yoğunluğuna göre sarı renk hakimiyetindeydi.

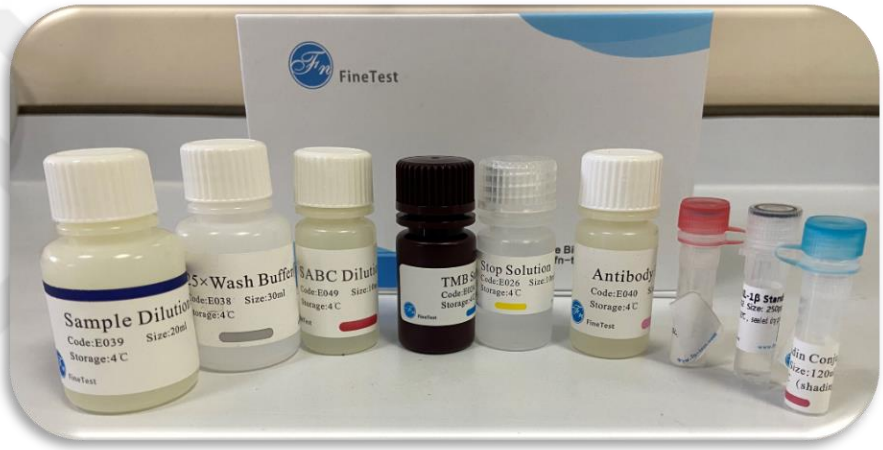


Şekil 3.7. Kuyucuklara tepkimeyi durdurucu solüsyon uygulanması ve örnek değerlerinin ELISA okuyucu ile spektrofotometrik okunması

İnkübasyondan alınan plate, çalışılan örneğin tepkimeyi durdurucu solüsyonu tüm kuyucuklara uygulandı ve renk sarıdan maviye döndü (Şekil 3.7). Vakit kaybı yaşanmadan 10 dk içerisinde 450 µm'ye ayarlanmış ELISA okuyucu ile spektrofotometrik olarak her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.

3.6.3. Serum ve Salya IL-1β Seviyelerinin Biyokimyasal Analizi

Serum ve salya IL-1β seviyesinin analizinde FineTest marka sandwich ELISA kiti kullanılarak yapıldı (Şekil 3.8). Tüm reaktifler ve numuneler kullanılmadan 20 dakika önce oda sıcaklığına getirildi.



Şekil 3.8: FineTest ELISA kiti

Konsantre Yıkama Tamponunu distile su 30ml (48T için 15ml) ile 750ml (48T için 375ml) yıkama Tamponuna seyreltildi. Standart bir tüpe (sıfır tüp olarak etiketlenmiş) 1 ml Örnek Seyreltme Tamponu eklendi, tüp 10 dakika oda sıcaklığında tutuldu ve iyice karıştırıldı. 7 ependorf tüp sırasıyla 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 ve boş olarak etiketlendi. Her tüpe 0,3 ml örnek seyreltme tamponu eklendi. 1. tüpe standart solüsyondan (sıfır tüpten) 0.3 ml eklendi ve iyice karıştırıldı. Sırasıyla 1. Tüpten 2. Tüpe 0,3 ml solüsyon aktarıldı ve sonraki tüplere de aynı işlem uygulandı. Kontrol (blank) için Örnek Seyreltme Tamponu kullanıldı. Deneyden 1 saat önce biyotinli antikor çalışma solüsyonu ve yarım saat önce HRP-Streptavidin Konjugat (SABC) Çalışma solüsyonunun kit talimatlarına uygun hazırlandı. Standart, numune ve kontrol (boş) kuyuları eklemeden önce plaka 2 kez yıkandı. 100µl uygun şekilde seyreltilmiş numune kuyucuklara eklendi. Plaka 37°C'de 90 dakika üzeri yapışkan bantla kapatılarak inkübe edildi. Kuyucuklar inkübasyondan sonra 2 kere

yıkandı ve kuru kalmamalarına özen gösterildi. Kuyucuklara (standart, test numunesi ve boş kuyucuklar) 100ul Biotinli antikor çalışma solüsyonu eklendi. Plaka üzeri kapatılıp tekrar 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Plaka inkübasyon sonrası yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı ve yıkama tamponu kuyucuklarda her seferinde 1-2 dakika bekletildi. Her kuyucuğa 100ul HRP-Streptavidin konjugat (SABC) çalışma solüsyonu eklendi, plağın üzeri kapatıldı ve 37°C'de 30 dakika tekrar inkübe edildi. İnkübasyon sonrası plaka 5 kez yıkama solüsyonuyla yıkandı. Her kuyucuğa 90µl TMB Substrat eklendi, plaka üzeri kapatıldı ve 37°C'de karanlıkta 10-20 dakika inkübe edildi. Her kuyucuğa 50µl durdurucu solüsyon eklendi. Renk hemen sarıya döndü. Durdurucu solüsyon ekleme sırası, TMB Substrate solüsyon ile aynıydı. Durdurma solüsyonunu ekledikten hemen sonra plaka Thermo Scientific Multiskan Go ELISA okuyucuya yerleştirilerek spektrofotometrik ölçüm ile 450 nm'deki absorbansları okundu.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24.0 programı kullanıldı.[371] Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ve değişkenlerin varyanslarının homojen olup olmadığı Levene'in testi ile değerlendirildi. AH ve SS grupları arasında kantitatif verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve kalitatif verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi kullanıldı. İkiden fazla grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Kruskal-Wallis analizi sonucunda anlamlı bulunanlara Bonferroni düzeltme katsayısı kullanılarak Mann-Whitney U testi yapıldı. Biyokimyasal ve periodontal parametreler arasındaki korelasyonların hesaplanmasında yaşa göre uyumlandırılmış parsiyel korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $P<0,05$ olarak değerlendirildi. Sonuçlar kalitatif veriler için n (%), kantitatif veriler için ortalama±standart sapma olarak verildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 50-90 yaş arasında toplam 77 birey dahil edildi. Katılımcılar AH (n=26) ve BS (n=51) olmak üzere 2 grup olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya dahil edilen bireylere ait sosyodemografik özellikler Çizelge 4.1'de gösterildi. AH ve BS grupları arasında cinsiyet ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi (P>0,05). BS grubu ile kıyasladığında, AH grubunda yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görüldü (P<0,05). Eğitim düzeyi, ara fırça kullanımı, diş hekimine gitme ve diş fırçalama alışkanlıklarının AH grubunda BS grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı (P<0,05).

Apolipoprotein E allel taşıma durumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. AH grubunda BS ile kıyaslandığında ε3/ε4 allel taşıma durumunun daha yüksek oranda olduğu görüldü (P>0,05) (Çizelge 4.1).

Alzheimer hastalarının MMDT skorlarının karşılaştırılması Çizelge 4.2'de gösterilmiştir. MMDT skorları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. PO-AH grubunda P-AH grubuyla kıyaslandığında MMDT skorunun daha yüksek olduğu bulundu (P>0,05).

Çizelge 4.1. Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	AH (n= 26)	**BS (n=51)**	***P***
Cinsiyet [n (%)]			
Erkek	9 (%34,6)	29 (%56,9)	[a]0,065
Kadın	17 (%65,4)	22 (%43,1)	
Yaş (Ort±SS)	67,62±12,64	57,45±5,95	[b]0,001*
VKİ (kg/m^2) (Ort±SS)	27,48±4,45	28,78±3,71	[b]0,064
Eğitim Düzeyi [n (%)]			
Yok	7 (%26,9)	3 (%5,9)	
İlköğretim	16 (%61,5)	27 (%52,9)	
Lise	3 (%11,6)	13 (%25,5)	
Üniversite	0 (%0)	8 (%15,7)	[a]0,008*
Lisansüstü	0 (%0)	0 (%0)	
Diş Hekimine Gitme Sıklığı [n (%)]			
6 ayda 1	0 (%0)	7 (%13,7)	
Senede 1	1 (%3,8)	3 (%5,9)	
Şikâyetim oldukça	23 (%88,5)	41 (%80,4)	[a]0,049*
Hiçbir zaman	2 (%7,7)	0 (%0)	
Diş Fırçalama sıklığı [n (%)]			
Günde 2-3	0 (%0)	20 (%39,2)	
Günde 1	18 (%69,2)	21 (%41,2)	
Haftada 2-3	1 (%3,8)	1 (%2,0)	
Aklıma geldikçe	3 (%11,5)	8 (%15,7)	[a]0,001*
Hiçbir zaman	4 (%15,4)	1 (%2,0)	
Ara fırça [n (%)]			
Var	0 (%0)	17 (%33,3)	
Yok	26 (%100,0)	34 (%66,7)	[a]0,001*
ApoE [n (%)]			
ε3/ε3	20 (%76,9)	44 (%86,3)	
ε3/ε4	6 (%23,1)	7 (%13,7)	[a]0,300
ε4/ε4	0 (%0)	0 (%0)	

Ort±SS: Ortalama ± Standart Sapma; AH: Alzheimer Hastalığı; BS: Bilişsel Sağlıklı; VKİ: Vücut Kitle İndeksi
[a]Pearson Chi-Square testi kullanılmıştır.
[b]Mann-Whitney U test kullanılmıştır.
**P* <0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılıktır.

Çizelge 4.2 Alzheimer hastalarının Mini-Mental Durum Testi Karşılaştırması

	PO-AH (n=12)	**P-AH (n=14)**	***P***
MMDT Oran [n (%)]			
19-23	12 (%100,0)	11 (%78,6)	
10-18	0 (%0)	3 (%21,4)	[a]0,088
MMDT (Ort±SS)	21,08±1,44	19,14±3,76	[b]0,142

Ort±SS: Ortalama ± Standart Sapma; MMDT: Mini-Mental Durum Testi
[a]Pearson Chi-Square testi kullanılmıştır.
[b]Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.3. Grupların periodontal parametrelerinin karşılaştırılması (Ort±SS)

Periodontal Parametreler	PO-AH (n=12)	P-AH (n=14)	PO-BS (n=28)	P-BS (n=23)	P^a
Pİ	2,26±0,69	2,67±0,47	1,44±0,36[b,c]	2,23±0,64[c,d]	0,001*
Gİ	1,5±0,45	2,55±0,5[b]	1,2±0,26[b,c]	2,14±0,6[b,c,d]	0,001*
PCD (mm)	2,31±0,43	3,16±0,66[b]	1,98±0,24[b,c]	2,86±0,68[b,d]	0,001*
KAS (mm)	2,3±0,5	3,22±0,67[b]	2,12±0,44[b]	2,99±0,67[b,d]	0,001*
SK%	31,93±9,85	66,2±19,44[b]	17,29±9,59[b,c]	49,44±20,66[b,c,d]	0,001*
PİYA (mm^2)	258,76±72,5	916,64±480,85[b]	128,15±89,65[b,c]	630,03±375,41[b,c,d]	0,001*
Salya Akış Hızı (mL/dk)	0,41±0,13	0,26±0,16[b]	0,86±0,81[c]	0,44±0,37	0,013*
Diş sayısı	16,42±6,46	15,64±7,39	21,04±4,18[b,c]	19±5,78	0,032*

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, Pİ: Plak İndeksi, Gİ: Gingival İndeks, PCD: Periodontal Cep Derinliği, KAS: Klinik Ataçman Seviyesi, SK: Sondlamada Kanama, PİYA: Periodontal İnflame Yüzey Alanı
[a]Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır.
[b]PO-AH grubundan istatistiksel olarak farklılıktır (P<0,05, Mann-Whitney U test).
[c]P-AH grubundan istatistiksel olarak farklılıktır (P<0,05, Mann-Whitney U test).
[d]PO-BS grubundan istatistiksel olarak farklılıktır (P<0,05, Mann-Whitney U test).
*P<0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılıktır.

Çalışmaya dahil edilen gönüllüler periodontal durumlarına PO-AH, P-AH, PO-BS ve P-BS olmak üzere göre 4 alt gruba ayrıldı. Periodontal parametreler incelendiğinde, değerlendirilen tüm periodontal parametrelerin gruplar arasında istatistiksel anlamlı derecede farklı olduğu bulundu. P-AH grupta periodontal parametrelerin (Pİ, Gİ, PCD, KAS, SK% ve PİYA) en yüksek, salya hacmi ve diş sayısının ise en düşük olduğu tespit edildi. Periodontitisli gruplarda (P-BS ve P-AH) periodontitis olmayan gruplarla (PO-BS ve PO-AH) karşılaştırıldığında, salya hacmi ve diş sayısının daha düşük diğer tüm periodontal parametrelerin daha yüksek olduğu belirlendi. Alzheimerlı gruplarda (P-AH ve PO-AH) AH olmayan (P-BS ve PO-BS) gruplara kıyasla salya hacmi ve diş sayısının daha düşük diğer periodontal parametrelerin daha yüksek olduğu saptandı (Çizelge 4.3).

Periodontitis olmayan gruplar kıyaslandığında, PO-AH grupta PO-BS gruba kıyasla KAS ve salya hacmi hariç tüm periodontal parametreler daha yüksek iken diş sayısının daha düşük olduğu görüldü (P<0,05). Periodontitisli gruplar karşılaştırıldığında ise P-AH grupta P-BS gruba kıyasla Pİ, Gİ, SK% ve PİYA'nın daha yüksek olduğu tespit edildi (P<0,05). P-AH grubunda PO-AH grubuna kıyasla Gİ, PCD, KAS, SK% ve PİYA'nın daha yüksek, salya akış hızının ise daha düşük olduğu belirlendi (P<0,05). P-AH grubunda diğer gruplara kıyasla Gİ, SK% ve PİYA'nın daha fazla arttığı gözlendi (P<0,05) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.4. Gruplara göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması (Ort±SS)

Biyokimyasal Parametreler	PO-AH	P-AH	PO-BS	P-BS	[a]*P*
Salya TOS (U/ml)	1,69±1,03	2,36±0,7[b]	0,52±1,07[b,c]	2,66±1,34[b,d]	0,001*
Serum TOS (U/ml)	1,53±0,56	2,63±2,1	1,03±1,47[b,c]	2,32±2,2[d]	0,011*
Salya TAS (U/ml)	1,45±0,57	1,05±0,66	1,78±0,75	1,48±1,33	0,124
Serum TAS (U/ml)	2,48±1,06	1,57±0,41[b]	2,55±1,04[c]	2,38±1,39[c,d]	0,001*
Salya IL-1β (pg/ml)	77,67±28,02	104,03±25,33[b]	58,59±27,42[b,c]	83,96±27,38[c,d]	0,001*
Serum IL-1β (pg/ml)	87,99±14,92	86,89±33,31	81,77±25,94	83,96±27,38	0,410

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma; TOS: Total Oksidan Seviye; TAS: Total Antioksidan Seviye; IL: İnterlökin

[a]Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

[b]PO-AH grubundan istatistiksel olarak farklılıktır (P<0,05, Mann-Whitney U test).

[c]P-AH grubundan istatistiksel olarak farklılıktır (P<0,05, Mann-Whitney U test).

[d]PO-BS grubundan istatistiksel olarak farklılıktır (P<0,05, Mann-Whitney U test).

**P* <0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılıktır.

Grupların biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi Çizelge 4.4'te gösterildi. Gruplar arasında salya TAS ve serum IL-1β hariç tüm biyokimyasal parametrelerin farklı olduğu belirlendi (*P*<0,05). Salya ve serum IL-1β ile serum TOS'un P-AH grubunda en yüksek seviyede olduğu belirlendi. Salya ve serum TAS'ın ise PO-BS'de en yüksek seviyede olduğu saptandı.

Alzheimerlı grupların biyokimyasal parametreleri kıyaslandığında, P-AH grubunda PO-AH grubuna kıyasla salya TOS ve IL-1β seviyelerinin daha yüksek, serum TAS'ın ise daha düşük olduğu bulundu (*P*<0,05). Bilişsel sağlıklı bireylerin biyokimyasal parametreleri kıyaslandığında, P-BS grubunda PO-BS grubuna kıyasla salya IL-1β ve TOS ile serum TOS istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek iken serum TAS'ın ise istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı (*P*<0,05) (Çizelge 4.4).

Periodontitisli gruplar kıyaslandığında, P-AH grubunda P-BS grubuna kıyasla salya IL-1β seviyesi daha yüksek, serum TAS ise daha düşük belirlendi (*P*<0,05). Periodontitis olmayan gruplar kıyaslandığında, PO-BS grubu ile kıyaslandığında PO-AH grubunda salya ve serum TOS ile salya IL-1β seviyeleri daha yüksekti (*P*<0,05). Periodontitisli AH grubunda diğer gruplara kıyasla salya IL-1β ve serum TOS'un daha fazla arttığı, TAS'ın ise daha fazla azaldığı gözlendi (*P*<0,05) (Çizelge 4.4).

Tüm popülasyonda periodontal parametreler ile biyokimyasal verilerin korelasyonu Çizelge 4.5'te gösterildi. Salya TOS ve IL-1β ile Pİ, Gİ, PCD, KAS, SK% ve PİYA arasında pozitif korelasyon tespit edildi (P<0,05). Serum TOS ile PCD arasında pozitif korelasyon saptandı. Serum TAS ile Pİ, SK% ve PİYA arasında negatif korelasyon belirlendi (P<0,05).

Alzheimer hastalığı ve BS grupta periodontal ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar Çizelge 4.6'da sunuldu. Alzheimer hastalığına sahip bireylerde salya TOS ile Gİ ve PİYA arasında pozitif korelasyon tespit edildi (P<0,05). Salya TAS ile diş sayısı ve serum TAS ile Pİ, Gİ ve SK arasında negatif korelasyon bulundu (P<0,05).

Bilişsel sağlıklı gruptaki bireylerde salya TOS ile Pİ, Gİ, PCD, KAS, SK ve PİYA arasında pozitif korelasyon belirlendi (P<0,05). Serum TOS ile PCD ve KAS arasında pozitif korelasyon bulundu (P<0,05). Salya IL-1β seviyeleri ile Gİ, PCD, KAS, SK ve PİYA arasında pozitif korelasyon saptandı (P<0,05) (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.5: Tüm bireylerde periodontal parametreler ile biyokimyasal veriler arasındaki korelasyonlar[a]

	Pİ		**Gİ**		**PCD**		**KAS**		**SK%**		**Diş sayısı**		**PİYA**	
	r	***P***	***R***	***P***	***r***	***P***	***r***	***P***	***r***	***P***	***r***	***P***	***r***	***P***
Salya TOS	0,293	**0,010***	0,454	**0,001***	0,356	**0,002***	0,332	**0,003***	0,468	**0,001***	-0,061	0,603	0,459	**0,001***
Serum TOS	0,219	0,057	0,139	0,230	0,248	**0,031***	0,223	0,053	0,180	0,119	-0,003	0,979	0,183	0,114
Salya TAS	-0,065	0,578	-0,011	0,923	-0,062	0,593	-0,100	0,390	-0,061	0,598	-0,094	0,421	-0,146	0,209
Serum TAS	-0,259	**0,024***	-0,188	0,104	-0,175	0,132	-0,213	0,064	-0,230	**0,045***	0,062	0,594	-0,249	**0,030***
Salya IL-1β	0,318	**0,005***	0,343	**0,002***	0,397	**0.001***	0,310	**0,006***	0,334	**0,003***	0,044	0,703	0,328	**0,004***
Serum IL1β	0,038	0,745	0,045	0,701	-0,002	0,984	-0,047	0,684	0,032	0,784	0,177	0,127	0,039	0,736

Pİ: Plak İndeksi, Gİ: Gingival İndeks, PCD: Periodontal Cep Derinliği, KAS: Klinik Ataçman Seviyesi, SK: Sondlamada Kanama, PİYA: Periodontal İnflame Yüzey Alanı, TOS: Total Oksidan Seviyesi, TAS: Total Antioksidan Seviyesi, IL: Interlökin

[a]Yaşa göre uyumlandırılmış parsiyel korelasyon analizi kullanılmıştır.

*$P<0,05$ düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılıktır.

Çizelge 4.6: Alzheimer hastalığı ve bilişsel sağlıklı gruptaki bireylerde periodontal parametreler ile biyokimyasal veriler arasındaki korelasyonlar[a]

		Pİ		Gİ		PCD		KAS		SK		Diş sayısı		PİYA	
		r	***P***	***r***	***P***	***r***	***P***	***r***	***P***	***r***	***P***	***r***	***P***	***r***	***P***
AH	**Salya TOS**	0,247	0,234	0,488	**0,013***	0,323	0,116	0,302	0,142	0,391	0,053	-0,015	0,943	0,446	**0,025***
	Serum TOS	0,098	0,640	0,206	0,323	-0,027	0,896	-0,025	0,906	0,262	0,205	0,010	0,962	0,075	0,721
	Salya TAS	-0,049	0,815	-0,114	0,588	-0,018	0,931	-0,028	0,896	-0,025	0,904	-0,525	**0,007***	-0,056	0,792
	Serum TAS	-0,512	**0,009***	-0,489	**0,013***	-0,240	0,249	-0,268	0,196	-0,493	**0,012***	-0,047	0,824	-0,384	0,088
	Salya IL-1β	0,229	0,270	0,324	0,114	0,253	0,223	0,246	0,236	0,149	0,477	0,030	0,886	0,071	0,736
	Serum IL-1β	0,012	0,953	0,036	0,864	-0,301	0,144	-0,280	0,175	-0,096	0,647	0,280	0,175	-0,060	0,776
BS	**Salya TOS**	0,289	**0,041***	0,462	**0,001***	0,366	**0,009***	0,347	**0,014***	0,495	**0,001***	-0,049	0,734	0,499	**0,001***
	Serum TOS	0,256	0,073	0,096	0,508	0,360	**0,010***	0,324	**0,022***	0,127	0,379	0,014	0,922	0,229	0,109
	Salya TAS	0,045	0,755	0,101	0,484	0,008	0,958	-0,064	0,660	0,021	0,888	-0,041	0,777	-0,115	0,425
	Serum TAS	-0,135	0,349	-0,058	0,688	-0,087	0,548	-0,132	0,363	-0,076	0,598	0,083	0,568	-0,136	0,348
	Salya IL-1β	0,260	0,068	0,294	**0,038***	0,415	**0,003***	0,303	**0,032***	0,350	**0,013***	0,178	0,217	0,439	**0,001***
	Serum IL-1β	0,020	0,891	0,044	0,759	0,114	0,431	0,028	0,848	0,058	0,691	0,144	0,317	0,049	0,738

Pİ: Plak İndeksi, Gİ: Gingival İndeks, PCD: Periodontal Cep Derinliği, KAS: Klinik Ataçman Seviyesi, SK: Sondlamada Kanama, PİYA: Periodontal İnflame Yüzey Alanı, TOS: Total Oksidan Seviyesi, TAS: Total Antioksidan Seviyesi, IL: Interlökin

[a]Yaşa göre uyumlandırılmış parsiyel korelasyon analizi kullanılmıştır.

*P<0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılıktır.

5.TARTIŞMA

Alzheimer hastalığı, günlük fiziksel aktiviteleri ve bireyin kendi hayatını yönetme kapasitesini tehlikeye atan hafıza, konuşma, problem çözme ve bilişsel becerilerin ilerleyici düşüşü ile karakterize nörodejeneratif bir hastalık olup beynin belirli bölgelerinde çözünemeyen Aβ peptitlerinden oluşan hücre dışı plakların birikmesi ile meydana gelmektedir.[372] Alzheimer hastalığı tüm demans vakalarının yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. Dünya genelinde yaklaşık 50 milyon kişinin demans hastası olduğu düşünülmekte ve her yıl yaklaşık 10 milyon yeni vaka teşhis edilmektedir.[373] Türkiye'de AH sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte tahminlere göre 600.000 kişinin bu hastalıkla mücadele ettiği düşünülmektedir.[374] Türkiye nüfusunun yaşlandığı düşünüldüğünde ülkemiz için AH'nin önemi de giderek artmaktadır.[66]

Alzeimer hastalığında azalan biliş seviyesi ve el becerisindeki kayıp ile oral hijyenin optimal düzeyde tutulması zor bir hale gelmektedir. Ağız sağlığının AH'li bireylerde sağlıklı bireylere göre daha kötü olduğu gösterilmiştir.[375] Yakın tarihli bir sistematik derleme demansı olan kişilerde daha yüksek seviyede koronal/kök çürüğü ve kök parçaları olduğunu belirtmiş ve bu durumun orofasiyal ağrının nedeni olabileceğini öne sürmüştür.[249] Ayrıca AH hastalarında diş eti kanaması ve periodontitis gibi periodontal problemlerin yaygın olduğu da tespit edilmiştir.[376]

Periodontitis tedavi edilmediği takdirde ileri alveoler kemik rezorpsiyonuna ve dişsizliğe yol açabilen, disbiyotik bir dental biyofilm ile ilişkili, oldukça yaygın, çok faktörlü ve inflamatuvar bir hastalık olup[175] dünya nüfusunda yaygın olarak görülmektedir.[377,378] Periodontal hastalığın primer etkeninin mikrobiyal dental plak olduğu gösterilse[379] de genetik, sistemik ve çevresel faktörlerin etkisi ile konak cevabındaki değişikliklerin hastalık ilerleyişine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir.[380] Oral bölgedeki P.gingivalis gibi patojen mikroorganizmaların konak yanıtını baskılayabileceği ve mikrobiyal ürünlerinin kan dolaşımına geçişiyle sistemik inflamasyona yol açabileceği dile getirilmiştir.[381] Periodontitisin konak yanıtı üzerine ve sistemik inflamasyona olan etkileri düşünüldüğünde birçok sistemik hastalıkla ilişkili olabileceği fikri akla gelmektedir. Nitekim periodontitisin kardiyovasküler hastalık[382], diyabet[383], kronik böbrek hastalığı[384], olumsuz gebelik sonuçları[385], metabolik sendrom[386] ve akciğer hastalıkları[387] gibi birçok sistemik hastalığın gelişme riskini arttırabileceği bildirilmiştir. Ayrıca yakın zamanda periodontitisin AH ile de ilişkili olabileceği[19,27,33] ve AH gelişiminde prodromal evreden son evrelere kadar her aşamada katkıda bulunabileceği belirtilmiştir.[388]

Periodontitis ve AH arasındaki ilişki birçok biyolojik mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır.[2,20,260,389,390] Bu mekanizmalar periodontopatojenlerin doğrudan beyne invazyonu, artmış inflamatuvar belirteçler ve aterosklerotik plakların indüksiyonu şeklinde sıralanabilmektedir.[246] Periodontitiste periodontopatojenler sistemik dolaşıma girerek KBB yoluyla beyne geçebilmektedirler.[266] Beyne invazyon gerçekleştikten sonra periodontopatojenlerin LPS'leri sitokin üretimini uyararak inflamatuvar durumun artmasına neden olmaktadır.[391] Periodontopatojen ürünlerinin AH'de gözlenen Aβ plakların ve tau proteinin oluşumunu da indüklediği bilinmektedir.[392] Dahası periodontitis endotel hücre hasarına neden olarak aterosklerotik plakların artmasına neden olabilmektedir.[393] Artan ateroskleroz ve vasküler doku hasarının daha yoğun bir nöritik plak ve nörofibriler yumak yükü ile ilişkili olduğu ve demans riskinin artmasına yol açabileceği gösterilmiştir.[394] Ayrıca periodontitisin sistemik inflamatuvar durumu indükleyerek de demansın gelişimine katkıda bulunabileceği rapor edilmiştir.[256] Yakın literatürde AH ile periodontal hastalık arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmesine[19,30,129,395] rağmen bu ilişkide salya ve serum oksidatif stres parametreleri ile periodontal inflamatuvar yükü değerlendiren bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda AH ve periodontal hastalık ilişkisinde periodontal inflamatuvar yük ile serum/salya IL-1β, TAS ve TOS'un rolünün değerlendirilmesi amaçlandı.

Hafif bilişsel bozukluk zamanla AH'ye dönüşebilmesinin yanında Lewy cisimcikli demansa veya frontotemporal demansa da dönüşebilmekte ve etiyolojisinde depresyon, vasküler ve metabolik sebepler yer almaktadır.[396] Ayrıca ileri evre AH'de işlemler esnasında yaşanabilecek kooperasyon güçlüğü de düşünüldüğünde çalışmamıza hafif/orta evre AH'li bireyler dahil edildi.

Periodontal hastalıkların ilerleme hızı, risk faktörlerinin doğrudan veya dolaylı olarak konak cevabında meydana getirdiği etkilerle değişebilmektedir. Çevresel, kazanılmış ve genetik faktörler içerisinde yer alan obezite, romatoid artrit, kronik böbrek hastalıkları, metabolik sendrom, bilişsel gerileme, diyabet ve kanser gibi hastalıkların periodontal hastalık üzerine etkisi bilinmektedir.[234] İlerleyen yaş ile artan sistemik hastalık durumu düşünüldüğünde çalışmamıza dahil edilen katılımcılarda periodontal hastalık için majör risk faktörü olan diyabet ve diğer sistemik durumlar ekarte edildi. Ayrıca sigaranın periodontal hastalık için majör risk faktörlerinden biri olduğu ve sigara içen bireylerin içmeyen bireylere göre periodontal hastalık insidansının daha yüksek olduğu bilinmektedir.[397] Bu nedenle sigara kullanan bireyler de çalışmamızın dışında bırakıldı.

Çalışmamızda cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. AH grubunda kadın bireylerin oranı %65,4 iken, BS grupta %43,1 idi. Cinsiyete göre yapılan

karşılaştırmalarda kadınların erkeklere göre AH'ye yakalanma riskinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir.[398] Yapılan çalışmalarda AH'de kadın bireylerin oranını de Oliveira Araujo ve ark.[22] %62, Gil-Montoya ve ark.[399] ise %67,2 olarak belirtmişlerdir. Buna karşın Cestari ve ark.[28] bu oranın % 16, Ide ve ark.[19] ise % 41 olduğunu göstermiştir. Cinsiyetin çok faktörlü bir etkisi olmakla birlikte bu durumun özellikle menopoz sonrası yaşanan ani hormonal değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir.[400] Menopoz sonrası östrojenin azalması ile mitokondriyal disfonksiyona karşı koruma, nörogenezi modüle etme ve Aβ seviyesini azaltma gibi yararlı etkiler de azalmaktadır.[401-403] Çalışmamızda AH grubunun kadın ağırlıklı olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasının cinsiyetin çok faktörlü etkisinden ve katılımcı sayısının düşük olmasından kaynaklanabileceği düşünülebilir.

Alzheimer hastalığı için orta yaş (30-64 yaş) obezitesi belirlenmiş bir risk faktörü iken ileri yaş (>65 yaş) obezitesi koruyucu rol oynamaktadır.[404] Orta yaş obezitesinin yaşamın ilerleyen dönemlerinde demans ve AH riskini arttırabileceği dile getirilmiştir.[405] Diğer taraftan hafif şişman/obez yaşlı bireylerin normal vücut ağırlığı olan bireylere göre daha düşük demans riski olduğu gösterilmiştir.[406] Yaşın ilerlemesi ile adipoz dokudaki dağılımın değişmesi ve yağ dokusunun bir miktar artmasının bilişsel düşüş riskini azaltabileceği düşünülmektedir.[407] Dahası kilo kaybı yaşayan bireylerin bilişsel işlevlerinde azalma olabileceği gözlenmiştir.[408] Yetersiz beslenme ile oluşan esansiyel yağ asitlerindeki eksiklik nöronal hücre zarında fizyolojik değişikliklere neden olmakta ayrıca vitamin eksikliği ve oksidatif stres de şiddetlenmektedir.[409, 410] Artan serum kortizol ve serbest radikal düzeyleri bilişsel bozulmaya katkıda bulunmaktadır.[411] Kilo kaybının AH'nin prodromal veya erken semptomu olabileceği de öne sürülmüştür.[412] Bununla birlikte AH sırasında meydana gelen mezial temporal korteks gibi kilo kontrolünde rol oynayan beyin bölgelerindeki atrofinin de kilo kaybına yol açabileceği belirtilmiştir.[413] Buschman ve ark.'nın 5 yıllık çalışma sonuçlarına göre VKİ'nin yıllık her 1 birimlik düşüşü AH riskinde yaklaşık %35'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir.[414] Çalışmamızda gruplar arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bu durumun AH grubun daha yüksek yaş ortalamasına sahip olmasından, obez bireylerin çalışma dışı bırakılmasından ve gruplardaki hasta sayısının düşük olmasından kaynaklanabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda yaş ortalamasının AH grubunda 67,62 ve BS'de ise 57,45 olduğu gösterildi. İlerleyen yaşın AH için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.[65] Bilişsel olarak normal bir beyinde bile yaşlanma ile birlikte senil plak ve NFY oluşumu, beyin hacim ve ağırlığında azalma, ventriküllerde genişleme, sinaps ve dendrit kaybı olduğu belirtilmiştir.[415] Literatürde AH ile periodontal hastalık ilişkisini değerlendiren çalışmalarda AH yaş

ortalamalarını Kamer ve ark.[269] 61.3; de Souza Rolim ve ark.[416] 75,1; Ide ve ark.[19] 74,9 ve Syrjala ve ark.[417] 84,8 olarak belirtilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, çalışma sonuçlarımızla uyumlu olarak, AH'li bireylerin yaş ortalamasının 67,61 olduğu rapor edilmiştir.[255] Çalışmamızda AH grubunun BS gruba kıyasla yaş ortalamasının anlamlı derecede daha yüksek olması literatürü destekler niteliktedir.

Düşük eğitim seviyesinin AH için bir risk faktörü olduğu[418] ve hastalığın başlama yaşını düşürdüğü belirtilmiştir.[66] Hiç eğitim almayan bireylerde eğitim alanlara göre demans riskinin çok daha yüksek olduğu saptanmıştır.[419] Yapılan çalışmalarda AH'li bireylerde ilkokul ve altı eğitim seviyesi oranını de Oliveira Araújo ve ark.[22] %80, Chen ve ark.[420] %100, Gil-Montoya ve ark.[399] %92,2 ve Harmancı ve ark.[421] %66,7 olarak bildirilmişlerdir. Bu sonuçlara paralel olarak, çalışmamızda da AH grubunda bu oran %88,4 olarak bulundu. Çalışmamızda eğitim seviyesinin AH grubunda BS grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olması literatürü destekler niteliktedir.

Bireylerin oral hijyen alışkanlıklarının aldıkları eğitim düzeyi ile paralellik gösterdiği ayrıca kötü oral hijyenin ve fırçalama eksikliğinin yaşlılarda bir dizi ağız ve diş sağlığı sorununa zemin hazırladığı belirtilmiştir.[422] Alzheimer hastalığında meydana gelen bilişsel düşüş ve bununla birlikte kişisel ihtiyaçların giderilmesindeki yetersizlik ile öz bakım ve kişideki manipülasyon yeteneğinin kaybolması oral hijyen alışkanlıklarının düzenli gerçekleştirilememesine sebep olmaktadır.[423] Yapılan çalışmalarda AH'li bireylerin BS bireylere kıyasla oral hijyen alışkanlıklarının daha kötü, fırçalama sıklığının ise daha az olduğu gösterilmiştir.[395,399,417] Çalışmamızda, Gil-Montoya ve ark.[399] ve Aragon ve ark.[395]'nın çalışma sonuçlarıyla uyumlu olarak, AH grubunda BS grubuna göre diş fırçalama, ara fırça kullanımı ve diş hekimine gitme sıklığı anlamlı derecede daha düşük bulundu. AH grubunda oral hijyenin daha düşük olmasında düşük eğitim seviyesi ve yetersiz öz bakımın rolü olabileceği düşünülebilir.

Alzheimer hastalığı ile ApoE arasındaki ilişki Aβ plakları içerisinde ApoE'nin tespit edilmesiyle ortaya konmuştur.[76] Apolipoprotein E geninin ε2 allelinin AH riskini azalttığı (koruyucu allel) ve ε4 allelinin ise AH riskini arttırdığı dile getirilmiştir.[424] Apolipoprotein E ε4 allelinin AH riskini arttırması amiloid plak ve NFY oluşumuna neden olması ile ilişkilendirilmiştir.[424] Apolipoprotein E ε4 alleli varlığı AH için risk faktörü olarak kabul edilmiş ve başlangıç yaşını düşürdüğü bildirilmiştir.[79,425] Edelberg ve ark. geç başlangıçlı AH'nin yaklaşık %50-80 kadarında ApoE geni ε4 varyantının bulunduğunu bildirmişlerdir.[426] Diğer taraftan Yokes ve ark. demans grubunda homozigot ε4 alleli taşıyan bireylere rastlamamışlar.[427] Çilingir ve ark. heterozigot/homozigot ε4 genotipine sahip bireyler arasında

hastalık başlangıç yaşı açısından anlamlı bir fark olmadığını da belirtmişlerdir.[428] Literatürde Türk popülasyonunda ApoE geni heterozigot ε4 alleli taşıma durumunu araştıran çalışmalar AH grubunda bu oranının %25-32, kontrol grubunda ise %12-17 arasında değiştiğini belirtmişlerdir.[427-430] Dahası, ApoE ε2, ε3 ve ε4 allel frekansları arasındaki farklılığın etnik köken ve coğrafik lokalizasyon çeşitliliğine bağlı olarak değişebileceği de gösterilmiştir.[431] Çalışmamızda, Yokes ve ark.[427] ile uyumlu olarak, homozigot ε4 alleli taşıyan hiçbir hastaya rastlanılmadı ve heterozigot ε4 alleli taşıma oranı AH'de BS'ye kıyasla daha yüksek bulundu (*P*>0,05). Ayrıca ApoE geni heterozigot ε4 alleli taşıma oranları Türk popülasyonunda yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar gösterdi.

Mini mental durum testi, bilişsel durumu değerlendirmek için tüm dünyada kullanılan bir yöntemdir. Hızlı, basit ve güvenilir şekilde klinikte kolaylıkla uygulanabildiğinden sıklıkla tercih edilmektedir.[95] Testin geçerlilik ve güvenilirliği Türk popülasyonunda değerlendirilmiş ve hafif demansın eşik değeri 23/24 olarak bulunmuştur.[432] Periodontitisin bilişsel bozulmada rol oynayarak AH için bir risk faktörü olabileceği daha önceden dile getirilmiştir.[231,433] Artmış periodontal inflamatuvar durumun MMDT ile negatif ilişkiye sahip olduğu da literatürde gösterilmiştir.[223, 231, 260, 434] Ide ve ark. periodontitisli bireyleri 6 ay boyunca takip ettikleri çalışmada bireylerin başlangıç MMDT skorunu P-AH grupta 19,5; PO-AH grupta ise 21 olarak bulmuşlar ve anlamlı bir fark tespit edememişlerdir. Fakat yaptıkları daha kapsamlı ADAS-cog testindeki değişimin gruplar arasında anlamlı derecede farklı olduğunu tespit etmişler ve bilişsel düşüşün periodontitiste 6 kat daha hızlı olduğunu saptamışlardır. [19] Ide ve ark. ile uyumlu olarak, çalışmamızda MMDT skorunun P-AH grubunda 19,14±3,76 ve PO-AH'de ise 21,08±1,44 olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Sonuçlarımız, MMDT skorunun periodontitis ile ilişkili olarak düşebileceği fikrini desteklenmektedir. Fakat çalışmamızda MMDT'de meydana gelen değişim değerlendirilemediğinden herhangi bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Şimdiye kadar yapılan klinik epidemiyolojik çalışmaların çoğunda diş kaybının biliş düzeyindeki azalmaya etkisi olabileceğini bildirilmiştir.[248,418,435] 35 yaşından önce meydana gelen diş kaybının AH için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.[418] Türkiye'de yapılan bir çalışmada AH'li bireylerin ortalama diş sayısının 5,07 olduğu bildirilmiştir.[255] Bu çalışma göz önünde bulundurularak en az 5 dişi olan bireyler çalışmamıza dahil edildi.

Diş kaybına bağlı çiğneme yetersizliğinin beyin fonksiyonlarını azalttığı ve demans gelişimine neden olduğu bildirilmiştir.[436] Bu ilişkinin çiğneme uyarısının serebral kan akışını arttırmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.[437] Literatürde AH'de diş sayısının 1-19 arasında değişen ortalamalarda olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.[28,248,395,438,439] Farklı

tasarım ve popülasyonlara sahip birçok çalışma diş kaybının bilişsel bozulma, demans ve AH ile ilişkili olduğunu dile getirmiş ayrıca demanslı/AH'li bireylerin sağlıklı kontrollere kıyasla daha az diş sayısına sahip olduklarını belirtmiştir.[166,248,438,440,441] Benzer şekilde Gil- Montoya ve ark. da şiddetli demans hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek PCD ve daha düşük diş sayısına sahip olduğunu gözlemlemiştir.[399] Alzheimerlı bireylerde bilişsel kayıp ile motor koordinasyon yeteneklerinin azalmasının oral hijyeni ve diş sayısını etkilediği de rapor edilmiştir.[395] Ayrıca monozigotik ikizlerde bildirilen bir çalışma diş kaybı ile AH varlığı arasında güçlü bir ilişki olduğunu öne sürmüştür.[418] Periodontal hastalığa sahip bireylerde sağlıklı kontrollere göre biliş seviyesindeki azalmanın daha fazla ve diş sayısının daha düşük olduğu tespit edilmiştir.[442] Bununla birlikte periodontal hastalığın diş kaybına neden olduğu bilinmektedir.[175] Yapılan klinik araştırmalarda periodontitisli bireylerin periodontal sağlıklı bireylere göre diş kaybının daha fazla ve bunun neticesinde diş sayısının daha düşük olduğu gösterilmiştir.[443-446] Çalışmamızda diş sayısı PO-AH grubunda PO-BS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu. Bu durum bireylerdeki periodontal hastalık kaynaklı olmayan diş kaybı ile AH gelişimi arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Ayrıca P-AH grupta P-BS'ye kıyasla ve P-BS grupta PO-BS'ye kıyasla diş sayısının daha düşük olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu durumun kesitsel çalışma dizaynından ve gruplardaki birey sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda diş sayısının hem periodontitis hem de AH etkisi ile en düşük olduğu grubun P-AH olması literatürü destekler niteliktedir.

Periodontal hastalık tayini için literatürde çeşitli yöntemler kullanılabilmektedir.[447] Bunlar arasında en çok kullanılan yöntem periodontal ölçümlerdir.[447] Plak indeksi, periodontal hastalığa yol açan mikrobiyal dental plak yükünü, diş taşı varlığını ve oral hijyen durumunu belirler.[448] Gingival indeks, diş etinin klinik durumu ve inflamasyonun seviyesini belirlemek için kullanılır.[449] Periodontal cep derinliği, periodontal yıkımın klinik olarak belirlenmesi için ölçülür.[450] Sondlamada kanama yüzdesi, diş çevresindeki kanama odaklarını yüzde üzerinden hesaplayarak inflamasyonun derecesini gösterir.[451] Klinik ataçman seviyesi, ölçüm yapılan zamana kadar olan sürede ortaya çıkan periodontal yıkımı değerlendirmek için kullanılır.[452] Periodontal inflame yüzey alanı periodontitisin yol açtığı inflamatuvar yükü belirtir.[217] Bu nedenle çalışmamızda tüm katılımcılara Pİ, Gİ, PCD, SK%, KAS ve PİYA'yı içeren periodontal ölçümler yapıldı.

Alzheimer hastalığında periodontal parametrelerin kontrol grubuna göre daha yüksek seviyede olduğu literatürde birçok çalışmada gösterilmiştir.[21,22,28,30,246,247,395,399,453] Martande ve ark.[247] Alzheimer hastalığı düzeyinin hafiften şiddetliye doğru ilerlemesi ile periodontal

durumun daha da kötüleştiğini rapor etmişlerdir. Syrjala ve ark. AH'li bireylerin BS'ye göre PCD değerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.[417] Leira ve ark. klinik periodontal parametreler (PCD, KAS ve PİYA) ile AH'nin patolojisinde önemli rol oynayan $A\beta_{1-40,}$ $A\beta_{1-42}$ ve $A\beta_{42:40}$ oranı arasında güçlü pozitif korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir.[454] de Oliveira Araujo ve ark. kontrol grubuna kıyasla AH grubunda daha yüksek Pİ, SK%, PCD ve KAS değerleri olduğunu dile getirmişlerdir.[22] Dahası, Kamer ve ark. ataçman kaybı ve bilişsel işlev bozukluğu arasında dolaylı yoldan bir ilişki olabileceğini de öne sürmektedirler.[269] Çalışmamızda periodontitisli gruplar karşılaştırıldığında P-AH grubunda P-BS'ye kıyasla Pİ, Gİ, SK% ve PİYA'nın, periodontitis olmayan gruplar karşılaştırıldığında PO-AH grubunda PO-BS'ye kıyasla KAS hariç tüm periodontal parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi. Sonuçlarımız AH'nin periodontal hastalıktan bağımsız olarak da periodontal parametreleri etkileyebileceğini gösteren literatürü destekler niteliktedir. Çalışma sonuçlarımızda PCD ve KAS'dan ziyade inflamatuvar parametrelerde farkın belirlenmesi grup sayılarının az olması, kesitsel çalışma dizaynından dolayı hastaların sadece o anki durumunun belirlenmesi ve PCD ve KAS'daki farkın daha uzun süreçte ortaya çıkabilmesi ile açıklanabilir.

Bilişsel gerilemeden önce görülen ağız sağlığındaki bozulmanın bir sonuç yerine maruziyet değişkeni gibi davrandığı da düşünülebilir. Bu bağlamda periodontitisin AH'de görülen bilişsel gerilemeye katkıda bulunduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur.[19,246,455-457] Ratlarda yapılan deneysel bir çalışmalarda periodontitis ve bilişsel kayıp olan grupta sadece bilişsel kayıp olan gruba kıyasla önemli ölçüde daha yüksek alveoler kemik kaybı olduğu belirtilmiştir.[24,59,61,458] Ayrıca deneysel P-AH modelinde kontrol grubuna kıyasla alveoler kemik kaybının daha fazla olduğu fakat P grubuna kıyasla anlamlı bir fark olmadığı da rapor edilmiştir.[59, 458] Yapılan çalışmalar AH ve periodontitis birlikteliğinin periodontal durumu daha da kötüleştirebileceğini göstermektedir. Çalışma sonuçlarımıza göre AH ve P birlikteliğinin özellikle Gİ, SK% ve PİYA üzerinde daha fazla etkili olduğu görüldü. Çalışmamızda diş fırçalama alışkanlıklarının, ara fırça kullanımının ve diş hekimine gitme sıklığının AH grubunda daha az oluşu da periodontal parametrelerdeki yüksek skorun bir göstergesi olabileceği düşünülebilir. Ayrıca AH ile birlikte bilişsel becerilerin ilerleyici kaybı ve ağız hijyeni de dahil olmak üzere günlük ihtiyaçları kendi kendine yönetme kapasitesindeki azalmanın da sonuçlarımız üzerinde katkısı olabilir. Çalışmamızda periodontitis ve AH birlikteliğinde özellikle periodontal inflamatuvar yükün daha fazla ön plana çıktığı görüldü. Bu durum daha uzun süreçteki yıkımla ilişkili PCD ve KAS yerine PİYA'nın daha kullanışlı bir parametre olabileceğinin bir göstergesi olabilir.

Alzheimer hastalığı ve periodontal hastalıkta görülen inflamatuvar ve oksidatif cevabı değerlendirmek için BOS, serum, salya ve DOS kullanılabilmektedir.[36,459,460] Beyin omurilik sıvısı özel teknik gerektirmesi ve daha invaziv bir yöntem olması nedeniyle rutin uygulaması zahmetli ve zor olan bir işlemdir.[461] Birçok kanıt periodontitis teşhisi için DOS'un kullanılması gerektiğini savunsa da örnekleme için özel bir tekniğe ihtiyaç duyulması gibi bir dezavantajı mevcuttur.[462] Periodontitis teşhisi için sıklıkla kullanılan DOS'un kullanışlı olduğunu dile getiren çalışmaların[463] yanı sıra salyanın daha kullanışlı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.[464] Oral bölgenin adeta bir aynası olan salya periodontal hastalıklara özgü biyobelirteçlerin, lokal ve sistemik sağlığın tespiti için kullanılan önemli bir biyolojik sıvıdır.[465] Salya enfeksiyon riskinin minimal olması ve ek personele ihtiyaç duyulmadan kolaylıkla elde edilebilmesinin[465] yanı sıra kan serumuna oranla lokal faktörleri de içermesi gibi avantajlara sahiptir.[466] Salya toplamak dentisyonun tüm alanlarından DOS toplamaya kıyasla oldukça kolay, invaziv olmayan ve ucuz bir yöntemdir. Dahası salya toplamak DOS toplamaya göre daha az zaman alıcıdır.[467] Salya uyarılmış veya uyarılmamış olarak toplanabilmektedir.[468] Uyarılmış salyada parotis bezinden gelen salgıların, uyarılmamış salyada ise submandibular tükürük bezi kaynaklı salgıların daha baskın olduğu rapor edilmiştir.[469] Stimülasyon açıkça salya miktarını etkilemekle birlikte bazı bileşenlerin konsantrasyonları ve sıvının pH'nı da değiştirmektedir.[468] Uyarılmamış salya akış hızı ise en çok hidrasyon derecesinden aynı zamanda koku alma, ışığa maruz kalma, vücut pozisyonu, mevsimsel ve günlük faktörlerden etkilenmektedir. Salya toplamanın en iyi iki yolunun uyarılmamış salyanın alt dudaktan damlamasına izin verilen boşaltma yöntemi ve deneğin salyayı bir test tüpüne boşalttığı tükürme yöntemi olduğu belirtilmiştir.[370] Uyarılmadan toplanan salyanın, ağız içindeki hastalık varlığını tespit edebileceği[470] diğer taraftan uyarılmış salyanın ise salya hacmini arttığı için moleküllerin ve periodontal cep içerisindeki DOS konsantrasyonunun yükselmesine yol açacağından teşhis açısından yanıltıcı olabileceği gösterilmiştir.[471] Tüm bu nedenlerden dolayı çalışmamızda inflamatuvar ve oksidatif yanıtı sistemik açıdan değerlendirilmek amacıyla biyolojik materyal olarak serum ve non-invaziv, kolay ve ucuz olması sebebiyle de uyarılmamış salya örnekleri toplandı.

Çalışmamızda P-BS grupta PO-BS gruba kıyasla salya akış hızının azaldığı görüldü (P>0,05). Literatürde sağlıklı kontrollere kıyasla periodontitisli bireylerde salya akış hızının daha düşük olduğu belirtilmiştir.[472,473] Salya akışındaki değişikliklerin bakteri birikimi için bariz bir predispozan faktör olduğu ve periodontal durumu daha da kötüleştirebileceği rapor edilmiştir.[474] Periodontitisin tükürük bezlerinde sekretuvar disfonksiyona ve salya akış hızında azalmaya neden olabileceği dile getirilmiş,[475] bu durum glandüler hasarı tetikleyen

IL-2, IL-17 ve TNF-β gibi artan proinflamatuvar sitokin seviyelerine ve bunun sonucunda ortaya çıkan hiposalivasyona bağlanmıştır.[476,477] Ayrıca periodontitis sırasında oluşan yoğun oksidatif stresin de fizyolojik yaşlanma sırasında olduğu gibi tükürük bezi dokusunda yapısal değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir.[478] Literatürde periodontal hastalık ile salya akış hızının azaldığını gösteren çalışmaların[479-481] yanı sıra periodontal hastalık ile salya akış hızı arasında herhangi bir ilişki olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur.[482,483] Periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklı bireyler göre salya pH'sı ve akış hızı daha düşük olmasına rağmen oral hijyenizasyondan 3 ay sonra bu durumun önemli bir iyileşme gösterdiği rapor edilmiştir.[472] Ayrıca daha düşük salya akış hızına sahip bireylerin periodontal hastalık geliştirme riskinin arttığı da dile getirilmiştir.[484] Sonuçlarımızda anlamlı fark olmamasına rağmen P-BS grubunda PO-BS'ye kıyasla salya akış hızının azalması, periodontitisin salya akış hızını azalttığını gösteren literatürü destekler niteliktedir.

Çalışmamızda P-AH grubunda PO-BS grubuna kıyasla salya akış hızının azaldığı belirlendi (P<0,05). Literatürde AH olan yaşlı kişilerde meydana gelen submandibular bez disfonksiyonunun uyarılmış ve uyarılmamış submandibular salya akış hızlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir.[249,485] Alzheimer hastalığında görülen düşük salya akış hızının fizyolojik olarak yaşlanma ile oluşan ağız kuruluğunun bir semptomu[486] ve ağız kuruluğuna sebep olan birden fazla ilaç kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür.[487] Çalışmamızda P-AH grubunda salya akış hızının hem PO-AH gruba (P<0,05) hem de P-BS gruba (P>0,05) kıyasla daha düşük olduğu görüldü. Literatürde, çalışmamızla uyumlu olarak, AH'de salya akış hızının azaldığı vurgulanmıştır.[395,488] Ayrıca P-AH grup en düşük salya akış hızına sahip idi. Bu durumun hem AH'nin hem de periodontal hastalığın salya akış hızına olan olası etkilerinden kaynaklanabileceği düşünülebilir.

Bir numunedeki belirli bir maddeyi genellikle bir antijeni saptamak ve ölçmek için kullanılan ELISA yöntemi[489] antijen ve antikorun enzimatik aktivite ile ölçülmesi esasına dayanmaktadır.[490] Çalışmamızda hızlı, güvenilir sonuç verme ve kolay uygulama avantajlarından dolayı serum/salya IL-1β, TAS ve TOS ELISA yöntemi ile belirlendi.

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1β'nin periodontitis patolojisinde alveoler kemik rezorpsiyonuna neden olduğu belirtilmiştir. Periodontitisli bireylerin kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek DOS[353,491,492], serum[493-495] ve salya[496-499] IL-1β seviyelerini tespit eden çalışmalar mevcuttur. Diğer taraftan periodontitisli bireylerde serum[500] ve salya[501] IL-1β seviyelerinin değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Periodontal tedaviden sonra salya IL-1β azaldığı ve serum seviyelerinin ise değişmediği de bildirilmiştir.[502] Yapılan çalışmalarda IL-1β ortalama protein konsantrasyonlarının seruma kıyasla periodontal dokuda

ve DOS'ta önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve genel olarak serumun doku ve DOS ile karşılaştırıldığında çok daha düşük protein konsantrasyonları içerdiğini dile getirmişlerdir.[459, 503] Bu bulgular, periodontitisli hastaların diş eti dokusunda ve serumunda sitokinlerin protein seviyelerini değerlendiren ve sistemik dolaşım yerine periodontitisli bölgelerde genel olarak daha yüksek sitokin seviyeleri gözlemleyen Górska ve ark. tarafından da desteklenmektedir.[493] Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, P-BS grupta PO-BS gruba ve P-AH grupta PO-AH gruba göre salya IL-1β seviyeleri anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Ayrıca hem tüm popülasyonda hem de BS grupta salya IL-1β seviyeleri ile Gİ, PCD, KAS, SK% ve PİYA arasında pozitif korelasyonlar görüldü. Diğer taraftan serum IL-1β seviyelerinde herhangi bir farklılık gözlenmedi. Bu durumun biyolojik ortamlar arasındaki sitokin konsantrasyonundaki farklılıktan ve sitokin bolluğunun farklı yerlerde veya durumlarda immünolojik aktivitelerine göre değişebilmesinden[504] kaynaklanabileceği düşünülebilir. Sonuçlarımız periodontal hastalığın sebep olduğu proinflamatuvar sitokin seviyesindeki artışı gösteren literatürü destekler niteliktedir.

Beyindeki proinflamauvar sitokin artışı felç, kanama veya travma gibi akut beyin hasarlarına yanıt olarak hızla meydana gelmekte ve AH, Parkinson hastalığı ve multipl skleroz gibi hastalıklarda uzun süreler boyunca devam edebilmektedir.[505] Deneysel kanıtlar, inflamasyonun bu koşullar altında nörodejenerasyonda önemli rol oynadığını ve proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1β'nin önemli bir aracı olduğunu göstermektedir.[506] Interlökin-1, ağırlıklı olarak mikroglia tarafından nöronal hasara yanıt olarak hızla eksprese edilmekte ve yüksek IL-1β seviyeleri hasarı belirgin şekilde şiddetlendirmektedir.[505] Interlökin-1β'nin AH hastalarında nöritik plaklarla ilişkili olduğu da dile getirilmektedir.[507] Literatürde AH ile BS bireyler arasında salya IL-1β seviyelerini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Sağlıklı kontrollere kıyasla AH hastalarında salya IL-1β'nin arttığı tespit edilmiştir.[485,508] Diğer taraftan yapılan bir tez çalışmasında AH hastaları ile kontrol grubu arasında salya IL-1β seviyeleri açısından herhangi bir fark bulunamamıştır.[509] Literatürde AH hastaları ve nörolojik olarak sağlıklı bireylerin serum IL-1β seviyelerini karşılaştıran çalışmaların sonuçları çeşitlilik göstermektedir. AH ve nörolojik olarak sağlıklı kontrol grupları arasında serum IL-1β seviyelerini benzer bulan çalışmaların[509-512] yanı sıra AH'li bireylerde daha yüksek bulan çalışmalar da mevcuttur.[35,38,513-515] Lanzrein ve ark. çözülebilen sitokinlerin vücut sıvılarında sadece hastalığın ilerlemiş aşamalarında anlamlı derecede artabileceğini ve bu nedenle AH ve BS grupları arasında serum IL-1β seviyelerinde fark olmadığını rapor etmişlerdir.[511] Çalışma sonuçlarımızda, Lanzrein ve ark ile uyumlu olarak, serum IL-1β seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

tespit edilmedi. Bu durumun çalışmaya hafif/orta düzey AH hastalarının dahil edilmesinden kaynaklanabileceği düşünülebilir. Ayrıca P-AH grupta P-BS gruba kıyasla ve PO-AH grupta PO-BS gruba kıyasla salya IL-1β seviyeleri anlamlı derecede yüksekti. Çalışma sonuçlarımız, AH patogenezinde serumdan ziyade salya IL-1β seviyelerinin daha fazla etkili olduğunu göstermektedir.

Periodontal hastalık ve AH arasındaki ilişkide IL-1β seviyelerini değerlendiren oldukça sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Wang ve ark.'nın yaptıkları deneysel bir çalışmada P.gingivalis enjekte edilen farelerin beyin dokularında P-tau ve IL-1β seviyesinin arttığını bu durumun AH gelişimine yol açabileceğini ve ayrıca sitokinlerin hem periodontitis hem de AH patogenezinde önemli rol oynadığını rapor etmişlerdir.[47] Ishida ve ark. AAP transgenik ratlara periodontitis indüklendiğinde kontrol grubuna kıyasla beyin dokularında daha yüksek seviyede IL-1β ve TNF-α tespit etmişlerdir.[24] Ayrıca Furutama ve ark. periodontitis indüklenen ratlarda kontrollere kıyasla hipokampus dokularında daha yüksek seviyede IL-1β olduğunu ancak serum IL-1β seviyesinde anlamlı bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Bu durumu ligatür ile indüklenen periodontitiste oluşan inflamasyonun serum sitokin seviyelerine yeterli miktarda yansımadığını öne sürerek açıklamışlardır.[48] Çalışmamızda P-AH grubunda serum/salya IL-1β seviyeleri en yüksek seviyedeydi ve diğer gruplara kıyasla sadece salya IL-1β seviyeleri anlamı derecede arttı. Bu durum periodontitis ve AH birlikteliğinin inflamatuvar süreci daha da arttırabileceği düşüncesini desteklemektedir. Sonuçlarımıza göre AH ve periodontal hastalık ilişkisinde salya IL-1β seviyelerinin belirteç olarak kullanılabileceği, serum IL-1β için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşüncesi akla gelmektedir.

Oksidatif stres, antioksidanlar ve oksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucunda ortaya çıkmaktadır.[516,517] Oksidatif stres ile birlikte hücre içi homeostatik denge bozulmakta ve bu durum onarılamaz hasara ve hücre ölümüne yol açabilmektedir.[518] Farklı oksidan ve antioksidan türlerinin biyolojik sıvılardaki konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilmektedir ancak bu ölçümler zaman alıcı, maliyetli ve yoğun emek gerektirmektedir.[51] Ayrıca oksidan/antioksidan moleküllerin serum veya plazma konsantrasyonları aditif etkiye sahip olabileceğinden ayrı ayrı ölçülmesi yerine tüm oksidan/antioksidanların durumunu yansıtabilen bir yöntem olan TOS ve TAS ölçümünün daha kullanışlı olduğu da belirtilmiştir.[51, 52] Dahası TOS ve TAS ölçümü ile bilinen tüm antioksidan/oksidan moleküllerin tespitinin yanı sıra bugüne kadar keşfedilmemiş olan moleküller de tespit edilmektedir.[51] Bu amaçla çalışmamızda oksidatif durumu belirlemek amacıyla salya/serum TOS ve TAS ölçüldü.

Periodontal hastalıkla birlikte oksidatif dengenin bozulduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir.[304, 311, 323] Periodontitisli bireylerde konak yanıtında önemli rol oynayan olan nötrofillerin ROT üretme potansiyelinin sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu belirtilmiştir.[519] ROT'un konak tarafından üretimi ile TAS arasındaki denge, periodontal doku homeostazında hayati bir rol oynamaktadır.[50] Wei ve ark. periodontitis varlığı ile oksidan durumun sadece lokal olarak değil aynı zamanda sistemik olarak da artabileceğini ileri sürmüşlerdir.[332] Literatürdeki çalışmalar periodontal hastalık ile oksidatif kapasitenin arttığını ve antioksidan kapasitenin azaldığının altını çizmektedir.[50,54,309,520] Yapılan çalışmalarda periodontitisli bireylerde kontrol grubuna kıyasla oksidatif durumun göstergesi olan TOS'un serum[331,332,521] ve DOS[54,332] konsantrasyonlarının daha yüksek, antioksidan durumun göstergesi olan TAS'ın serum [520-522] ve DOS[54] konsantrasyonlarını daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca periodontal tedavi sonrası serum ve DOS TOS'un azaldığı,[332] TAS'ın ise arttığı[523, 524] bildirilmiştir. Diğer taraftan serum/DOS TOS[525] ve TAS'ın[310] periodontitisli grup ile sağlıklı kontroller arasında benzer olduğu ve periodontal tedavi sonrasında değişmediği[362, 525, 526] de çalışmalarda gösterilmiştir. Salyada oksidatif durumu değerlendiren çalışmalarda, periodontitisli grupta kontrol grubuna kıyasla salya TOS'un daha yüksek,[54,332,521] TAS'ın daha düşük[50,54,521] olduğu periodontal tedavi sonrasında ise TAS'ın arttığı[527] TOS'un ise azaldığı[332] rapor edilmiştir. Diğer taraftan periodontitisli bireylerde kontrol grubuna kıyasla salya TAS değerini daha yüksek[528] veya benzer[529,530] olduğunu ve periodontal tedaviden sonra TAS'ın düştüğünü[528] veya değişmediğini[531] gösteren çalışmalar da mevcuttur. Çalışma sonuçlarımıza göre P-BS grubunda PO-BS gruba kıyasla salya ve serum TOS daha yüksek, serum TAS ise daha düşüktü(P<0,05). Salya TAS'ın P-BS grubunda PO-BS'ye kıyasla azaldığı görüldü fakat anlamlı bir fark tespit edilemedi. Peridontitis olan AH grubunda ise PO-AH gruba kıyasla salya TOS daha yüksek, serum TAS ise daha düşüktü (P<0,05). Ayrıca serum TOS'un P-AH grubunda PO-AH'ye kıyasla daha yüksek, salya TAS'ın daha düşük olduğu belirlendi fakat anlamlı bir fark tespit edilemedi. Çalışma sonuçlarımız periodontal hastalığın oksidatif durumu arttırıp, antioksidan durumu azalttığını gösteren çalışmalarla uyumludur. Ayrıca çalışmamızda tüm popülasyonda salya TOS ile tüm periodontal parametreler ve serum TOS ile PCD arasındaki pozitif ve serum TAS ile Pİ, SK%, PİYA arasında negatif ve BS grubunda salya TOS ile tüm periodontal parametreler ve serum TOS ile PCD ve KAS arasındaki pozitif korelasyonlar bulundu. Bu korelasyonlar da sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

Yapılan çalışmalar oksidatif stresin AH patogenezinde rol oynayan önemli mekanizmalardan biri olduğunu göstermektedir.[532] Özellikle Aβ ve AH ile ilişkili diğer

proteinler, ROT ve diğer toksik radikallerin ana kaynakları olarak kabul edilmektedirler.[533] Çok sayıda çalışma, AH hastalarının beyin ve periferik dokularında yoğun oksidatif stres varlığını göstermektedir.[316,534,535] Alzheimer hastalarında, nörofibriler yumakların olmadığı serebral bölgelerde bile yaygın ROT varlığı, AH sırasında tüm beynin oksidatif strese maruz kaldığını doğrulamaktadır.[536] Yapılan birçok çalışmada, AH'ye sahip bireylerde plazma TAS'ın kontrollere kıyasla daha düşük,[56,57,485,537,538] serum/plazma TOS'un[58,485,539] ve OSİ'nin[485,540] daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca MMDT ile serum TOS arasında negatif, TAS arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiş ve bu durumun azalan bilişsel performans ile artan oksidan/antioksidan denge ilişkisini ortaya koyabileceği belirtilmiştir.[58] AH hastalarında serum TAS ile biliş seviyesinin korele olduğu da dile getirilmiştir.[541,542] Diğer taraftan Hasanzadeh ve ark. yaptığı bir çalışmada, AH grubunda serum TAS'ın kontrollere kıyasla beklemedik bir şekilde yükseldiğini bildirmişler ve bu durumu dahil edilme kriterlerinin esnekliğine ve bireylerin vitamin takviyesi almasına bağlamışlardır.[539] Bununla birlikte AH'de serum glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi bazı antioksidan enzim düzeylerinin de azaldığını rapor etmektedir.[534,543] Alzheimerlı bireylerde salya oksidatif stres belirteçlerini değerlendiren çalışmalarda ise AH grubunda kontrol grubuna göre uyarılmış salyada TOS'un oldukça yüksek olduğu belirlenmiş ancak TAS açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.[485] Choromanska ve ark. AH'li bireylerde kontrollere kıyasla uyarılmış ve uyarılmamış salya örneklerinde TOS ve OSİ'yi daha yüksek bulunurken TAS'ı daha düşük bulmuşlardır.[540] Ayrıca AH'li bireylerin uyarılmış salya örneklerinde NO ve MDA değerlerinin de kontrol grubuna kıyasla arttığı ve AH'nin hem ağız boşluğu hem de tüm vücut düzeyinde oksidasyon reaksiyonlarına karşı redoks dengesizliğine yol açabileceği de bildirilmiştir.[544] Çalışmamızda PO-AH grubunda PO-BS grubuna kıyasla salya/serum TOS daha yüksek (P<0,05), salya/serum TAS ise düşük bulundu (P>0,05). Ayrıca P-AH grubunda P-BS gruba kıyasla serum TOS'ın daha yüksek (P>0,05), serum TAS'ın ise daha düşük olduğu görüldü (P<0,05). Sonuçlarımız AH'nin oksidan kapasiteyi arttırabileceğini ve antioksidan durumu azaltabileceğini gösteren literatürü destekler niteliktedir. Salya TAS'da herhangi bir fark bulunmaması Zalewska ve ark. çalışmasıyla uyumludur. Bu durumun AH'de artan oksidatif durumun (TOS) salya antioksidan sistemler tarafından dengelenememesinden kaynaklandığı düşünülebilir. Ayrıca örnek sayısının az ve hastaların orta/hafif derecede olması da sonuçlarımızı etkilemektedir. Dahası salyanın karmaşık yapısı, akış hızı, çeşitliliği ve hastalık aktivitelerine bağlı değişimi nedeniyle sonuçlar değişiklik gösterebilmektedir.

Çalışmamız insanlarda AH ile periodontal hastalık ilişkisinde oksidatif stresin etkisini değerlendiren ilk çalışma niteliğindedir. Ulaşılabilir kaynaklarda periodontitis ile kognitif bozukluk ilişkisinde oksidatif stresin etkisini değerlendiren sınırlı sayıda deneysel çalışmaya rastlanıldı. Ribas ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada, peridontitis ve skopolamin kullanılan ratlarda daha düşük seviyede indirgenmiş glutatyon ve toplam sülfidril değerleri tespit etmişler ve periodontitisin beyindeki antioksidan ajanların etkisini azaltarak bilişsel kaybı modüle edebileceğini dile getirmişlerdir.[61] Yapılan bir tez çalışmasında, ratlarda deneysel periodontitis ve AH modeli oluşturulmuş, P-AH grubunda P grubuna kıyasla periodontal dokularda iNOS(+) hücre artışı olduğu gösterilmiştir. Bu durumun artan oksidatif stresi yansıttığını ve AH ile periodontitis arasındaki patogenetik ilişkiyi desteklediğini öne sürmüşlerdir.[59] Kose ve ark.[547] yaptıkları deneysel çalışmada periodontitis indüklenmesinin hipokampal 8-OHdG ve MDA aktivitesini anlamlı derecede arttırdığını ayrıca antioksidan marker seviyelerinin (GSH, TAS) de az miktarda arttığını fakat bu artışın anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca periodontitisin hipokampusta oksidatif strese yol açabileceğini de rapor etmişlerdir.[545] Qian ve ark. ise transgenik farelerde sadece P.gingivalis LPS'si enjekte edilen gruptan ziyade enjekte+ligatüre edilen grupta kontrol grubuna kıyasla hipokampal iNOS(+) hücre artışı olduğunu gözlemlemişler ve P.gingivalis LPS'sinin enjekte+ligatüre edilmesinin tek başına LPS uygulamasına kıyasla daha fazla inflamatuvar reaksiyona yol açtığını dile getirmişlerdir.[60] Çalışma sonuçlarımıza göre serum TAS'ın P-AH grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede düştüğü izlendi. Ayrıca AH grubunda serum TAS ile Pİ, Gİ ve SK% arasında negatif korelasyon tespit edildi. Diğer taraftan serum TOS'un P-AH grubunda PO-BS grubuna kıyasla anlamlı derecede arttığı, PO-AH veya P-BS gruplarına kıyasla ise yükseldiği görüldü (P>0,05). AH grubunda salya TOS ile Gİ ve PİYA arasında ise pozitif korelasyon tespit edildi. Dolayısıyla AH periodontal hastalık ilişkisinde serum/salya TOS'un değerlendirilmesinin umut vadedici olduğu görülmekle birlikte AH periodontal hastalık birlikteliğinin tek başına AH veya periodontal hastalığa kıyasla serum TAS ile daha fazla ilişkili olduğu söylenebilir.

Genel olarak değerlendirildiğinde çalışmamız bazı limitasyonlara sahiptir. Çalışmamızın kesitsel dizaynı neden-sonuç ilişkisini ortaya koymamızı zorlaştırdı ve bireylerin sadece o anki durumunu değerlendirmemize neden oldu. Mini mental durum testinin sadece AH grubuna uygulanması BS grubu ile karşılaştırma yapamamamıza yol açtı. Birey sayısının az olmasından dolayı periodontal hastalığa ait alt sınıflama yapılamaması, oksidatif stresi değerlendirirken kullanılan ELISA yönteminden dolayı OSİ'nin değerlendirilemesi ve bireylerin kullandıkları ilaçların standardize edilememesi yorum

yapmamızı güçleştirdi. AH ile ilişkili olduğu gösterilen periodontopatojen bakterilerin (P.gingivalis vs.) değerlendirilmemesi de bir diğer limitasyonumuzdur. Ayrıca periodontal hastalık AH ilişkisinde IL-1β, TAS ve TOS'u hem serum hem de salyada değerlendiren bir çalışmanın olmaması sonuçlarımızı yorumlamamızı güçleştirdi.

Sonuç olarak, periodontal hastalık ile AH ilişkisi değerlendirilirken PİYA'nın kullanışlı bir parametre olabileceği ayrıca bu iki hastalığa ait ortak patogenez basamaklarını açıklamada salya/serum inflamatuvar ve oksidatif durumun rolü olduğu gösterilmiştir. Tüm ana hatlarıyla tedavi edilebilir bir hastalık olan periodontitisin AH'li hastalarda elimine edilmesi ile inflamatuvar ve oksidatif mekanizmalar üzerinden biliş düzeyindeki azalmanın önüne geçilebileceği fikri de akla gelmektedir. Çalışma sonuçlarımızın desteklenmesi için salya, serum ve DOS örneklerinin birlikte değerlendirildiği, periodontal tedavi sonuçlarını ortaya koyan, periodontal alt grupları içeren, daha fazla sayıda bireye sahip, uzun süreli ve kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Peridontitisli-AH grubunda PO-AH ve P-BS gruplarına kıyasla Gİ, SK% ve PİYA'nın anlamlı derecede arttığı tespit edildi. Dolayısıyla periodontal hastalık ve AH ilişkisinde PCD ve KAS'dan ziyade periodontal inflamatuvar yükün ön plana çıktığı düşünülebilir.
2. Periodontitisli-AH grubunda salya akış hızının en düşük seviyede olması hem periodontal hastalığın hem de AH'nin salya akış hızını etkileyebileceğini ortaya koydu.
3. Periodontal hastalık ve/veya AH'de salya IL-1β seviyeleri daha yüksekti. P ve AH birlikteliğinin serumdan ziyade salya-1β seviyeleri ile daha fazla ilişkili olabileceği öngörüldü.
4. Periodontal hastalık veya AH'de salya/serum TOS artarken, serum TAS azaldı. Bu sonuçlar hem AH'nin hem de periodontal hastalığın oksidatif parametreler üzerinde etkili olduğunu gösterdi.
5. Periodontitis ve Alzheimer hastalığı birlikteliğinde serum TAS'ın azaldığı (P<0,05), serum ve salya TOS'un ise arttığı (P>0,05) belirlendi. Dolayısıyla AH periodontal hastalık ilişkisinde serum ve salya TOS'un değerlendirilmesinin umut vadedici olduğu görülmekle birlikte AH periodontal hastalık birlikteliğinin tek başına AH veya periodontal hastalığa kıyasla serum TAS ile daha fazla ilişkili olduğu ve sonuçlarımızın doğrulanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu söylenebilir.
6. Periodontal hastalık ve AH ilişkisinde PİYA ile birlikte salya IL-1β, serum TOS ve TAS'ın belirteç olarak kullanılabileceği gösterildi.

7. KAYNAKLAR

1. **Socransky SS, Haffajee AD**. The Bacterial Etiology of Destructive Periodontal Disease: Current Concepts. *Journal of Periodontology*, **1992**, 63(4s): 322-31.

2. **Popat R, Bhavsar N, Popat P**. Association between periodontitis and Alzheimer's disease: Does the link exist? *Indian J Oral Sci*, **2016**, 7(2): 74-74.

3. **American Academy of Periodontology** . Parameter on chronic periodontitis with slight to moderate loss of periodontal support. *J Periodontol*, **2000**, 71(Suppl. 5): 853-5.

4. **Iacopino AM, Cutler CW**. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol*, **2000**, 71(8): 1375-84.

5. **Sanz M, Marco del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, et al.** Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*, **2020**, 47(3): 268-88.

6. **Chavarry NGM, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A**. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent*, **2009**, 7(2): 107-27.

7. **Zhou X, Zhang W, Liu X, Zhang W, Li Y**. Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hyperlipidemia. *Arch Oral Biol*, **2015**, 60(4): 667-74.

8. **Cerajewska TL, Davies M, West NX**. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. *Br Dent J*, **2015**, 218(1): 29-34.

9. **Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, et al.** Periodontitis and Alzheimer's disease: a possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. *Front Aging Neurosci*, **2017**, 9: 327-32.

10. **Rafii MS, Aisen PS**. Recent developments in Alzheimer's disease therapeutics. *BMC Med*, **2009**, 7(1): 7-11.

11. **Holmes C**. Review: systemic inflammation and Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*, **2013**, 39(1): 51-68.

12. **Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, et al.** TNF-α and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol*, **2009**, 216(1-2): 92-7.

13. **Gurav AN**. Alzheimer's disease and periodontitis-an elusive link. *Rev Assoc Med Bras* **2014**, 60(2): 173-180.

14. **Gaur S, Agnihotri R**. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association? *Geriatr Gerontol Int*, **2015**, 15(4): 391-404.

15. **Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS, Elkind MS, Wright CB, et al.** Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PLoS One*, **2014**, 9(12): e114959.

16. **Rai B, Kaur J, Anand SC**. Possible relationship between periodontitis and dementia in a North Indian old age population: a pilot study. *Gerodontology*, **2012**, 29(2): e200-5.

17. **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 Alzheimers Dis*, **2013**, 36(4): 665-77.

18. **Laugisch O, Johnen A, Maldonado A, Ehmke B, Bürgin W, et al.** Periodontal pathogens and associated intrathecal antibodies in early stages of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, **2018**, 66(1): 105-14.

19. **Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, et al.** Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PloS one*, **2016**, 11(3): e0151081.

20. **Stein PS, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, et al.** Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **2012**, 8(3): 196-203.

21. **Chen C-K, Wu Y-T, Chang Y-C, Therapy**. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther*, **2017**, 9(1): 56-63.

22. **de Oliveira Araújo R, Villoria GEM, Luiz RR, Esteves JC, Leão ATT, et al.** Association between periodontitis and Alzheimer's disease and its impact on the self-perceived oral health status: a case-control study. *Clin Oral Investig*, **2021**, 25(2): 555-62.

23. **Nie R, Wu Z, Ni J, Zeng F, Yu W, et al.** Porphyromonas gingivalis Infection Induces Amyloid-beta Accumulation in Monocytes/Macrophages. *J Alzheimers Dis*, **2019**, 72(2): 479-94.

24. **Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Funaki-Kato Y, et al.** Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *NPJ Aging Mech Dis*, **2017**, 3(1): 1-7.

25. **Wu Z, Ni J, Liu Y, Teeling JL, Takayama F, et al.** Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis in mice. *Brain Behav Immun*, **2017**, 65: 350-61.

26. **Hayashi K, Hasegawa Y, Takemoto Y, Cao C, Takeya H, et al.** Continuous intracerebroventricular injection of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces systemic organ dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*, **2019**, 120: 1-5.

27. **Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk 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.

28. **Cestari JAF, Fabri GMC, Kalil J, Nitrini R, Jacob-Filho W, 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.

29. **Leblhuber F, Huemer J, Steiner K, Gostner JM, Fuchs D**. Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Wien Klin Wochenschr*, **2020**, 132(17): 493-8.

30. **Holmer J, Eriksdotter M, Schultzberg M, Pussinen PJ, Buhlin K**. Association between periodontitis and risk of Alzheimer′ s disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case–control study. *J Clin Periodontol*, **2018**, 45(11): 1287-98.

31. **Gusman DJR, Mello-Neto JM, Alves BES, Matheus HR, Ervolino E, et al.** Periodontal disease severity in subjects with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*, **2018**, 76: 147-59.

32. **Kim D-H, Jeong S-N, Lee J-H**. Severe periodontitis with tooth loss as a modifiable risk factor for the development of Alzheimer, vascular, and mixed dementia: National Health Insurance Service-National Health Screening Retrospective Cohort 2002–2015. *J Periodontal Implant Sci*, **2020**, 50(5): 303.

33. **Ryder MI, Xenoudi P**. Alzheimer disease and the periodontal patient: New insights, connections, and therapies. *Periodontol 2000*, **2021**, 87(1): 32-42.

34. **Bawankar PV, Kolte AP, Kolte RA**. Evaluation of stress, serum and salivary cortisol, and interleukin-1β levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol*, **2018**, 89(9): 1061-68.

35. **Swardfager W, Lanctot K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, et al.** A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, **2010**, 68(10): 930-41.

36. **D'Anna L, Abu-Rumeileh S, Fabris M, Pistis C, Baldi A, et al.** Serum Interleukin-10 Levels Correlate with Cerebrospinal Fluid Amyloid Beta Deposition in Alzheimer Disease Patients. *Neurodegener Dis*, **2017**, 17(4-5): 227-34.

37. **Aparicio N, Grande MT, de Martin Esteban SR, López A, Ruiz-Pérez G, et al.** Role of interleukin 1-beta in the inflammatory response in a fatty acid amide hydrolase-knockout mouse model of Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol*, **2018**, 157: 202-9.

38. **Demirci S, Aynalı A, Demirci K, Demirci S, Arıdoğan BC**. The serum levels of resistin and its relationship with other proinflammatory cytokines in patients with Alzheimer's disease. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, **2017**, 15(1): 59.

39. **Cheng R, Wu Z, Li M, Shao M, Hu T**. Interleukin-1β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *Int J Oral Sci*, **2020**, 12(1): 1-9.

40. **Figueredo C, Ribeiro M, Fischer R, Gustafsson A**. Increased interleukin-1β concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol*, **1999**, 70(12): 1457-63.

41. **Offenbacher S, Barros S, Singer R, Moss K, Williams R, et al.** Periodontal disease at the biofilm–gingival interface. *J Periodontol*, **2007**, 78(10): 1911-25.

42. **Sánchez GA, Miozza VA, Delgado A, Busch L**. Salivary IL-1β and PGE 2 as biomarkers of periodontal status, before and after periodontal treatment. *J Clin Periodontol*, **2013**, 40(12): 1112-7.

43. **Moura MF, Navarro TP, Silva TA, Cota LOM, Soares Dutra Oliveira AM, et al.** Periodontitis and endothelial dysfunction: Periodontal clinical parameters and levels of salivary markers interleukin-1β, tumor necrosis factor-α, matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of metalloproteinases-2 complex, and nitric oxide. *J Periodontol*, **2017**, 88(8): 778-87.

44. **Yin W, Pan Y, Lin L**. Association between IL-1α rs17561 and IL-1β rs1143634 polymorphisms and periodontitis: a meta-analysis. *Genet Mol Res*, **2016**, 15(1): 15017325.

45. **Sastre M, Klockgether T, Heneka MT**. Contribution of inflammatory processes to Alzheimer's disease: molecular mechanisms. *Int J Dev Neurosci*, **2006**, 24(2-3): 167-76.

46. **Kitazawa M, Cheng D, Tsukamoto MR, Koike MA, Wes PD, et al.** Blocking IL-1 signaling rescues cognition, attenuates tau pathology, and restores neuronal β-catenin pathway function in an Alzheimer's disease model. *J Immunol*, **2011**, 187(12): 6539-49.

47. **Wang RP, Leung WK, Goto T, Ho JY, Chang RC**. IL-1 beta and TNF-alpha play an essential role in modulating the risk of both periodontitis and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **2021**, 17 Suppl 12: e058464.

48. **Furutama D, Matsuda S, Yamawaki Y, Hatano S, Okanobu A, et al.** IL-6 Induced by Periodontal Inflammation Causes Neuroinflammation and Disrupts the Blood–Brain Barrier. *J Brain sciences*, **2020**, 10(10): 679.

49. **Matsushita K, Yamada-Furukawa M, Kurosawa M, Shikama Y**. Periodontal disease and periodontal disease-related bacteria involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Inflamm Res*, **2020**, 13: 275.

50. **Zhang T, Andrukhov O, Haririan H, Muller-Kern M, Liu S, et al.** Total Antioxidant Capacity and Total Oxidant Status in Saliva of Periodontitis Patients in Relation to Bacterial Load. *Front Cell Infect Microbiol*, **2015**, 5: 97.

51. **Erel O**. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, **2004**, 37(2): 112-9.

52. **Erel O**. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*, **2005**, 38(12): 1103-11.

53. **Baltacıoğlu E, Yuva P, Aydın G, Alver A, Kahraman C, et al.** Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease? *J Periodontol*, **2014**, 85(10): 1432-41.

54. **Toczewska J, Maciejczyk M, Konopka T, Zalewska A**. Total Oxidant and Antioxidant Capacity of Gingival Crevicular Fluid and Saliva in Patients with Periodontitis: Review and Clinical Study. *Antioxidants (Basel)*, **2020**, 9(5): 450.

55. **Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, Klinger G, Glockmann E, et al.** Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. *Clin Oral Investig*, **2008**, 12(4): 345-52.

56. **Yadav J, Verma AK, Garg RK, Ahmad K, Shiuli, et al.** Sialic acid associated with oxidative stress and total antioxidant capacity (TAC) expression level as a predictive indicator in moderate to severe Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*, **2020**, 141: 111092.

57. **Cristalli DO, Arnal N, Marra FA, de Alaniz MJ, Marra CA**. Peripheral markers in neurodegenerative patients and their first-degree relatives. *J Neurol Sci*, **2012**, 314(1-2): 48-56.

58. **Arikanoglu A, Akil E, Varol S, Yucel Y, Yuksel H, et al.** Relationship of cognitive performance with prolidase and oxidative stress in Alzheimer disease. *Neurol Sci*, **2013**, 34(12): 2117-21.

59. **Yaman İ.** Alzheimer ve Periodontitis Rat Modelinde Salvia Officinalisin Etkisi. Diş Hekimliği Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Isparta, 2021.

60. **Qian X, Zhang S, Duan L, Yang F, Zhang K, et al.** Periodontitis Deteriorates Cognitive Function and Impairs Neurons and Glia in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Journal of Alzheimer's Disease*, **2021**, (Preprint): 1-16.

61. **Ribas ME, Muniz F, Steffens T, Gomes A, Volpato N, et al.** The Effect of Periodontal Diseases and Cognitive Deficit on Behavioral State, Oxidative Stress Parameters and Alveolar Bone Loss in Rats. *J Int Acad Periodontol*, **2020**, 22(4): 156-165.

62. **Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M**. World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future. **2016**.

63. **Morley JE, Farr SA, Nguyen AD**. Alzheimer Disease. *Clin Geriatr Med*, **2018**, 34(4): 591-601.

64. **Alzheimer A**. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Zentralbl Nervenh Psych*, **1907**, 18: 177-9.

65. **Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP**. Alzheimer's disease: past, present, and future. *J Int Neuropsychol Soc*, **2017**, 23(9-10): 818.

66. **Alıcılar HE, Çalışkan D**. Alzheimer Hastalığı ve Korunma Stratejileri. *STED/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 30(2): 107-15.

67. **Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM**. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **2007**, 3(3): 186-91.

68. **Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C**. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*, **2014**, 13(8): 788-94.

69. **Keleş E, Özalevli S**. Alzheimer hastalığı ve tedavi yaklaşımları. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, **2018**, 3(2): 39-42.

70. **Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S**. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, **1998**, 55(9): 809-15.

71. **Armstrong RA**. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol*, **2019**, 57(2): 87-105.

72. **Moceri VM, Kukull WA, Emanuel I, van Belle G, Larson EB**. Early-life risk factors and the development of Alzheimer's disease. *Neurology*, **2000**, 54(2): 415-20.

73. **Reitz C, Rogaeva E, Beecham GW**. Late-onset vs nonmendelian early-onset Alzheimer disease: A distinction without a difference? *Neurol Genet*, **2020**, 6(5): e512.

74. **Özpak L, Pazarbaşı A, Keser N**. Alzheimer hastalığının genetiği ve epigenetiği. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, **2017**, 26(1): 34-49.

75. **Selkoe DJ**. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev*, **2001**, 81(2): 741-66.

76. **Huang Y, Weisgraber KH, Mucke L, Mahley RW**. Apolipoprotein E: diversity of cellular origins, structural and biophysical properties, and effects in Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*, **2004**, 23(3): 189-204.

77. **Cankurtaran M, Arıoğul S**.Demans ve alzheimer hastalığı. *Misem*, **2005**, 11(12): 22-57.

78. **Mani Ameet M, Tejnani Avneesh H, Pawar Babita R, Marawar Pramod P**. The relationship between periodontitis and systemic diseases–hype or hope? *J Clin Diagn Res*, **2013**, 7(4): 758-63.

79. **Nicolas G, Acuna-Hidalgo R, Keogh MJ, Quenez O, Steehouwer M, et al.** Somatic variants in autosomal dominant genes are a rare cause of sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **2018**, 14(12): 1632-39.

80. **Kumar A, Tiwari A, Sharma A**. Changing Paradigm from one Target one Ligand Towards Multi-target Directed Ligand Design for Key Drug Targets of Alzheimer Disease: An Important Role of In Silico Methods in Multi-target Directed Ligands Design. *Curr Neuropharmacol*, **2018**, 16(6): 726-39.

81. **Tong BC, Wu AJ, Li M, Cheung KH**. Calcium signaling in Alzheimer's disease & therapies. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, **2018**, 1865(11 Pt B): 1745-60.

82. **Wolfe MS, Xia W, Ostaszewski BL, Diehl TS, Kimberly WT, et al.** Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity. *Nature*, **1999**, 398(6727): 513-17.

83. **Kimberly WT, Xia W, Rahmati T, Wolfe MS, Selkoe DJ**. The transmembrane aspartates in presenilin 1 and 2 are obligatory for gamma-secretase activity and amyloid beta-protein generation. *J Biol Chem*, **2000**, 275(5): 3173-78.

84. **Pontifex M, Vauzour D, Minihane A-M**. The effect of APOE genotype on Alzheimer's disease risk is influenced by sex and docosahexaenoic acid status. *J Neurobiology of aging*, **2018**, 69: 209-20.

85. **Laskowitz DT, Goel S, Bennett ER, Matthew WD**. Apolipoprotein E suppresses glial cell secretion of TNF alpha. *J Neuroimmunol*, **1997**, 76(1-2): 70-74.

86. **Holtzman DM, Bales KR, Wu S, Bhat P, Parsadanian M, et al.** Expression of human apolipoprotein E reduces amyloid-beta deposition in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Clin Invest*, **1999**, 103(6): R15-R21.

87. **Ramadan A, Foda BM, Sabry NA, Refaat O, Saleh AA, et al.** Association analysis of ApoE gene polymorphisms among Egyptian patients with Alzheimer's disease. *Gene Rep*, **2019**, 14: 65-71.

88. **Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, et al.** Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, **1993**, 261(5123): 921-3.

89. **Breitner JC, Wyse BW, Anthony JC, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC, et al.** APOE-epsilon4 count predicts age when prevalence of AD increases, then declines: the Cache County Study. *Neurology*, **1999**, 53(2): 321-31.

90. **Qian J, Wolters FJ, Beiser A, Haan M, Ikram MA, et al.** APOE-related risk of mild cognitive impairment and dementia for prevention trials: An analysis of four cohorts. *PLoS Med*, **2017**, 14(3): e1002254.

91. **Can H, Karakaş S**. Bilişsel Süreçlerde Alzheimer Tipi Demansa Bağlı Değişiklikler. *Klinik Psikiyatri*, **2005**: 37-47.

92. **Özkay ÜD, Öztürk Y, Can Ö**. Yaşlanan dünyanın hastalığı : Alzheimer Hastalığı. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, **2011**, 18(1): 35-42.

93. **Kelley BJ, Petersen RC**. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurol Clin*, **2007**, 25(3): 577-609.

94. **Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, et al.** Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **2001**, 56(9): 1143-53.

95. **Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR**. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, **1975**, 12(3): 189-98.

96. **Teng EL, Chui HC**. The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry*, **1987**, 48(8): 314-18.

97. **Cano, Stefan J et al.** The ADAS-cog in Alzheimer's disease clinical trials: psychometric evaluation of the sum and its parts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **2010**, 81(12): 1363-8.

98. **Kokmen E, Smith GE, Petersen RC, Tangalos E, Ivnik RC**. The short test of mental status. Correlations with standardized psychometric testing. *Arch Neurol*, **1991**, 48(7): 725-8.

99. **Morris J**. Current vision and scoring rules the clinical dementia rating (CDR). *Neurology*, **1993**, 43: 2412-14.

100. **Ismail Z, Rajji TK, Shulman KI**. Brief cognitive screening instruments: an update. *Int J Geriatr Psychiatry*, **2010**, 25(2): 111-20.

101. **Cockrell JR, Folstein MF**. Mini-mental state examination. *Principles practice of geriatric psychiatry*, **2002**: 140-1.

102. **Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roque IFM, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, et al.** Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*, **2015**, (3): CD010783.

103. **Brugnolo A, Nobili F, Barbieri MP, Dessi B, Ferro A, et al.** The factorial structure of the mini mental state examination (MMSE) in Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr*, **2009**, 49(1): 180-5.

104. **Gluhm S, Goldstein J, Loc K, Colt A, Liew CV, et al.** Cognitive performance on the mini-mental state examination and the montreal cognitive assessment across the healthy adult lifespan. *Cogn Behav Neurol*, **2013**, 26(1): 1-5.

105. **Samanta MK, Wilson B, Santhi K, Kumar KP, Suresh B**. Alzheimer disease and its management: a review. *Am J Ther*, **2006**, 13(6): 516-26.

106. **Klatka LA, Schiffer RB, Powers JM, Kazee AM**. Incorrect diagnosis of Alzheimer's disease. A clinicopathologic study. *Arch Neurol*, **1996**, 53(1): 35-42.

107. **Capitani E, Cazzaniga R, Francescani A, Spinnler H**. Cognitive deterioration in Alzheimer's disease: is the early course predictive of the later stages? *Neurol Sci*, **2004**, 25(4): 198-204.

108. **Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T**. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*, **1982**, 139(9): 1136-9.

109. **McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, et al.** Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. **1984**, 34(7): 939-43.

110. **Reisberg B, Ferris S, De Leon M, Kluger A, Franssen E, et al.** The stage specific temporal course of Alzheimer's disease: functional and behavioral concomitants based upon cross-sectional and longitudinal observation. *Prog Clin Biol Res*, **1989**, 317: 23-41.

111. **Kumar A, Dogra S**. Neuropathology and therapeutic management of Alzheimer's disease--An update. *Drugs Fut*, **2008**, 33(5): 433-46.

112. **Blennow K, De Leon M**. Alzheimer's disease. *The Lancet*, **2006**, 368: 387-403.

113. **Hooper NM**. Roles of proteolysis and lipid rafts in the processing of the amyloid precursor protein and prion protein. *Biochem Soc Trans*, **2005**, 33(Pt 2): 335-8.

114. **Glenner GG, Wong CW**. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*, **1984**, 120(3): 885-90.

115. **Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, et al.** Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*, **2013**, 12(4): 357-67.

116. **Franz G, Beer R, Kampfl A, Engelhardt K, Schmutzhard E, et al.** Amyloid beta 1-42 and tau in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury. *Neurology*, **2003**, 60(9): 1457-61.

117. **Öztürk GB, Karan MA**. Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi. *Klinik gelişim*, **2009**, 22(3): 36-45.

118. **Anand R, Gill KD, Mahdi AA**. Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. *Neuropharmacology*, **2014**, 76 Pt A: 27-50.

119. **Hardy J**. The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. *J Neurochem*, **2009**, 110(4): 1129-34.

120. **Dal Prà I, Chiarini A, Gui L, Chakravarthy B, Pacchiana R, et al.** Do astrocytes collaborate with neurons in spreading the "infectious" Aβ and Tau drivers of Alzheimer's disease? *Neuroscientist*, **2015**, 21(1): 9-29.

121. **Galimberti D, Ghezzi L, Scarpini E**. Immunotherapy against amyloid pathology in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, **2013**, 333(1-2): 50-4.

122. **Mohandas E, Rajmohan V, Raghunath B**. Neurobiology of Alzheimer's disease. *Indian J Psychiatry*, **2009**, 51(1): 55-61.

123. **Haass C, De Strooper B**. The presenilins in Alzheimer's disease--proteolysis holds the key. *Science*, **1999**, 286(5441): 916-9.

124. **Hardy J, Selkoe DJ**. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, **2002**, 297(5580): 353-6.

125. **Lee YJ, Han SB, Nam SY, Oh KW, Hong JT**. Inflammation and Alzheimer's disease. *Arch Pharm Res*, **2010**, 33(10): 1539-56.

126. **Tanzi RE, Bertram L**. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell*, **2005**, 120(4): 545-55.

127. **Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK**. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **1999**, 66(2): 137-47.

128. **Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, et al.** Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, **2000**, 21(3): 383-421.

129. **Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, et al.** Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement*, **2008**, 4(4): 242-250.

130. **Marques F, Sousa JC, Sousa N, Palha JA**. Blood–brain-barriers in aging and in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, **2013**, 8(1): 1-9.

131. **Engelhardt B, Coisne C**. Fluids and barriers of the CNS establish immune privilege by confining immune surveillance to a two-walled castle moat surrounding the CNS castle. *Fluids Barriers CNS*, **2011**, 8(1): 4-13.

132. **Greenwood J, Heasman S, Alvarez J, Prat A, Lyck R, et al.** leucocyte–endothelial cell crosstalk at the blood–brain barrier: a prerequisite for successful immune cell entry to the brain. *Neuropathol Appl Neurobiol*, **2011**, 37(1): 24-39.

133. **Wong ML, Bongiorno PB, al-Shekhlee A, Esposito A, Khatri P, et al.** IL-1 beta, IL-1 receptor type I and iNOS gene expression in rat brain vasculature and perivascular areas. *Neuroreport*, **1996**, 7(15-17): 2445-48.

134. **Anthony DC, Bolton SJ, Fearn S, Perry VH**. Age-related effects of interleukin-1 beta on polymorphonuclear neutrophil-dependent increases in blood-brain barrier permeability in rats. *Brain*, **1997**, 120 (Pt 3)(3): 435-44.

135. **Dantzer R, Bluthe RM, Laye S, Bret-Dibat JL, Parnet P, et al.** Cytokines and sickness behavior. *Ann N Y Acad Sci*, **1998**, 840(1): 586-90.

136. **Goehler LE, Gaykema RP, Nguyen KT, Lee JE, Tilders FJ, et al.** Interleukin-1β in immune cells of the abdominal vagus nerve: a link between the immune and nervous systems? *J Neurosci*, **1999**, 19(7): 2799-806.

137. **Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, et al.** Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, **2015**, 14(4): 388-405.

138. **Cai Z, Hussain MD, Yan LJ**. Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci*, **2014**, 124(5): 307-321.

139. **Cao J, Hou J, Ping J, Cai D**. Advances in developing novel therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, **2018**, 13(1): 1-20.

140. **Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovisi M, Sovereto D, et al.** The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*, **2020**, 9(2): 495-517.

141. **Salter MW, Beggs S**. Sublime microglia: expanding roles for the guardians of the CNS. *Cell*, **2014**, 158(1): 15-24.

142. **Weitz TM, Town T**. Microglia in Alzheimer's Disease: It's All About Context. *Int J Alzheimers Dis*, **2012**, 2012: 314185.

143. **Perry VH, Cunningham C, Holmes C**. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol*, **2007**, 7(2): 161-7.

144. **Fetler L, Amigorena S**. Neuroscience. Brain under surveillance: the microglia patrol. *Science*, **2005**, 309(5733): 392-3.

145. **Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, Koyama R, Mardinly AR, et al.** Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron*, **2012**, 74(4): 691-705.

146. **Norden DM, Muccigrosso MM, Godbout JP**. Microglial priming and enhanced reactivity to secondary insult in aging, and traumatic CNS injury, and neurodegenerative disease. *Neuropharmacology*, **2015**, 96(2): 29-41.

147. **Aguzzi A, Barres BA, Bennett ML**. Microglia: scapegoat, saboteur, or something else? *Science*, **2013**, 339(6116): 156-61.

148. **Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, Witteman JC, Frolich M, et al.** Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc*, **2007**, 55(5): 708-16.

149. **Arosio B, Trabattoni D, Galimberti L, Bucciarelli P, Fasano F, et al.** Interleukin-10 and interleukin-6 gene polymorphisms as risk factors for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, **2004**, 25(8): 1009-1015.

150. **Rogers J, Lue L-F**. Microglial chemotaxis, activation, and phagocytosis of amyloid β-peptide as linked phenomena in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*, **2001**, 39(5-6): 333-40.

151. **Pei Z, Pang H, Qian L, Yang S, Wang T, et al.** MAC1 mediates LPS-induced production of superoxide by microglia: the role of pattern recognition receptors in dopaminergic neurotoxicity. *Glia*, **2007**, 55(13): 1362-73.

152. **Rojanathammanee L, Floden AM, Manocha GD, Combs CK**. Attenuation of microglial activation in a mouse model of Alzheimer's disease via NFAT inhibition. *J Neuroinflammation*, **2015**, 12(1): 1-13.

153. **Hanisch UK**. Microglia as a source and target of cytokines. *Glia*, **2002**, 40(2): 140-155.

154. **Lai AY, Todd KG**. Microglia in cerebral ischemia: molecular actions and interactions. *Can J Physiol Pharmacol*, **2006**, 84(1): 49-59.

155. **McGeer PL, McGeer EG**. Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*, **2001**, 22(6): 799-809.

156. **Sansores-España D, Carrillo-Avila A, Melgar-Rodriguez S, Díaz-Zuñiga J, Martínez-Aguilar V**. Periodontitis and alzheimer´ s disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, **2021**, 26(1): e43.

157. **Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, Kiliaan A, Ruitenberg A, et al.** Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the rotterdam study. *Arch Neurol*, **2004**, 61(5): 668-72.

158. **Marsland AL, Gianaros PJ, Abramowitch SM, Manuck SB, Hariri AR**. Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults. *Biol Psychiatry*, **2008**, 64(6): 484-90.

159. **Alvarez A, Cacabelos R, Sanpedro C, Garcia-Fantini M, Aleixandre M**. Serum TNF-alpha levels are increased and correlate negatively with free IGF-I in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*, **2007**, 28(4): 533-6.

160. **McGeer PL, McGeer EG**. The amyloid cascade-inflammatory hypothesis of Alzheimer disease: implications for therapy. *Acta Neuropathol*, **2013**, 126(4): 479-97.

161. **In'T Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Launer LJ, van Duijn CM, et al.** Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, **2001**, 345(21): 1515-1521.

162. **Heneka MT, Golenbock DT, Latz E**. Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat Immunol*, **2015**, 16(3): 229-36.

163. **McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG**. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology*, **1996**, 47(2): 425-32.

164. **VanItallie TB**. Alzheimer's disease: Innate immunity gone awry? *Metabolism*, **2017**, 69S: S41-S49.

165. **Henry RG, Wekstein DR**. Providing dental care for patients diagnosed with Alzheimer's disease. *Dent Clin North Am*, **1997**, 41(4): 915-43.

166. **Ship JA, Puckett SA**. Longitudinal study on oral health in subjects with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, **1994**, 42(1): 57-63.

167. **Ship JA**. Oral health of patients with Alzheimer's disease. *J Am Dent Assoc*, **1992**, 123(1): 53-8.

168. **Ship JA, DeCarli C, Friedland RP, Baum BJ**. Diminished submandibular salivary flow in dementia of the Alzheimer type. *J Gerontol*, **1990**, 45(2): M61-6.

169. **Warren JJ, Chalmers JM, Levy SM, Blanco VL, Ettinger RL**. Oral health of persons with and without dementia attending a geriatric clinic. *Spec Care Dentist*, **1997**, 17(2): 47-53.

170. **Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA**. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol*, **2003**, 60(8): 1119-22.

171. **Whittle JG, Sarll DW, Grant AA, Worthington HV**. The dental health of the elderly mentally ill: a preliminary report. *Br Dent J*, **1987**, 162(10): 381-3.

172. **Jones JA, Lavallee N, Alman J, Sinclair C, Garcia RI**. Caries incidence in patients with dementia. *Gerodontology*, **1993**, 10(2): 76-82.

173. **Fox PC**. Management of dry mouth. *Dent Clin North Am*, **1997**, 41(4): 863-75.

174. **Lee KH, Wu B, Plassman BL**. Cognitive function and oral health–related quality of life in older adults. *J Am Geriatr Soc*, **2013**, 61(9): 1602-7.

175. **Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN**. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*, **2017**, 3(1): 1-14.

176. **Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, et al.** Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, **2018**, 89: S173-S182.

177. **Armitage GC**. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, **1999**, 4(1): 1-6.

178. **Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, et al.** A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions–Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*, **2018**, 20: 1-8.

179. **Öztürk YE, Kıraç R**. Sağlık ve Hastalık. *Scientific Developments*, **2019**, 382.

180. **Lang NP, Bartold PM**. Periodontal health. *J Periodontol*, **2018**, 89: 9-16.

181. **Bartold PM, Van Dyke TE**. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000*, **2013**, 62(1): 203-17.

182. **Zaura E, ten Cate JM**. Towards understanding oral health. *Caries Res*, **2015**, 49 Suppl 1(Suppl. 1): 55-61.

183. **Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN**. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*, **2018**, 45: 44-67.

184. **Ramseier CA, Mirra D, Schütz C, Sculean A, Lang NP, et al.** Bleeding on probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years. *J Clin Periodontol*, **2015**, 42(2): 150-9.

185. **Chapple IL, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, et al.** Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, **2018**, 89: 74-84.

186. **Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple IL**. Dental plaque–induced gingival conditions. *J Clin Periodontol*, **2018**, 45: 17-27.

187. **Löe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E**. Natural history of periodontal disease in man: rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol*, **1986**, 13(5): 431-40.

188. **Tanner AC, Kent R, Jr., Kanasi E, Lu SC, Paster BJ, et al.** Clinical characteristics and microbiota of progressing slight chronic periodontitis in adults. *J Clin Periodontol*, **2007**, 34(11): 917-30.

189. **Flemmig TF**. Periodontitis. *Ann Periodontol*, **1999**, 4(1): 32-38.

190. **Babay N, Alshehri F, Al Rowis R**. Majors highlights of the new 2017 classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *Saudi Dent J*, **2019**, 31(3): 303-5.

191. **Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr.** Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, **1998**, 25(2): 134-44.

192. **Papapanou PN**. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol*, **1996**, 1(1): 1-36.

193. **Michalowicz BS, Aeppli DP, Kuba RK, Bereuter JE, Conry JP, et al.** A twin study of genetic variation in proportional radiographic alveolar bone height. *J Dent Res*, **1991**, 70(11): 1431-35.

194. **Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, et al.** Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol*, **2000**, 71(11): 1699-707.

195. **Kornman KS, Crane A, Wang HY, Giovlne FSd, Newman MG, et al.** The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol*, **1997**, 24(1): 72-7.

196. **Tonetti MS, Eickholz P, Loos BG, Papapanou P, van der Velden U, et al.** Principles in prevention of periodontal diseases: Consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. *J Clin Periodontol*, **2015**, 42 Suppl 16: 5-11.

197. **Goodson JM, Tanner AC, Haffajee AD, Sornberger GC, Socransky SS**. Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol*, **1982**, 9(6): 472-81.

198. **Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS**. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*, **2018**, 89: 159-72.

199. **Socransky SS, Haffajee AD**. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000*, **2002**, 28: 12-55.

200. **Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE**. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol 2000*, **2006**, 42(1): 80-7.

201. **Zhurakivska K, Troiano G, Caponio VCA, Dioguardi M, Laino L, et al.** Do changes in oral microbiota correlate with plasma nitrite response? A systematic review. *Front Physiol*, **2019**, 10: 1029.

202. **Leo EEM, Campos MRS**. Effect of ultra-processed diet on gut microbiota and thus its role in neurodegenerative diseases. *Nutrition*, **2020**, 71: 110609.

203. **Dahlén G**. Black-pigmented gram-negative anaerobes in periodontitis. *FEMS Immunol Med Microbiol*, **1993**, 6(2-3): 181-92.

204. **Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T**. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *J Periodontol*, **2005**, 76: 2033-41.

205. **Preshaw PM, Taylor JJ**. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol*, **2011**, 38: 60-84.

206. Bostanci N, Belibasakis GN. Periodontal pathogenesis: Definitions and historical perspectives. In: *Pathogenesis of Periodontal Diseases*: Springer, 2018:1-7.

207. **Troiano G, Laino L, Dioguardi M, Giannatempo G, Lo Muzio L, et al.** Mandibular Class II Furcation Defect Treatment: Effects of the Addition of Platelet Concentrates to Open Flap: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Periodontol*, **2016**, 87(9): 1030-8.

208. **Haerian A, Adonogianaki E, Mooney J, Docherty JP, Kinane DF**. Gingival crevicular stromelysin, collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases levels in healthy and diseased sites. *J Clin Periodontol*, **1995**, 22(7): 505-9.

209. **Carranza FA, Newman MG, Takei HH, Klokevold P**. Newman and Carranza's Clinical Periodontology. 13., Elsevier, Philadelphia, PA, **2019**, 913.

210. **Page RC, Schroeder HE**. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*, **1976**, 34(3): 235-49.

211. **Lindhe J, Lang N**. Periodontología clínica e implantología odontológica. 6a Edición ed. Madrid, España, **2017**.

212. **Kinane DF**. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*, **2001**, 25(1): 8-20.

213. **Hajishengallis G**. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol*, **2014**, 35(1): 3-11.

214. **Tsukasaki M**. RANKL and osteoimmunology in periodontitis. *J Bone Miner Metab*, **2021**, 39(1): 82-90.

215. **Moosani A, Sigal MJ, Glogauer M, Lawrence HP, Goldberg M, et al.** Evaluation of periodontal disease and oral inflammatory load in adults with special needs using oral neutrophil quantification. *Spec Care Dentist*, **2014**, 34(6): 303-12.

216. **Landzberg M, Doering H, Aboodi GM, Tenenbaum HC, Glogauer M**. Quantifying oral inflammatory load: oral neutrophil counts in periodontal health and disease. *J Periodontal Res*, **2015**, 50(3): 330-6.

217. **Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, et al.** Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol*, **2008**, 35(8): 668-73.

218. **Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, et al.** Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, **2012**, 55(1): 21-31.

219. **Rahimi A, Afshari Z**. Periodontitis and cardiovascular disease: A literature review. *ARYA Atheroscler*, **2021**, 17: 2315-62.

220. **Saglam E, Saruhan N, Çanakçi CF**. Pregnancy and periodontal disease. *Clin Exp Health Sci*, **2014**, 4(4): 261-7.

221. **Chen H, Zhang X, Luo J, Dong X, Jiang X**. The association between periodontitis and lung function: results from NHANES 2009-2012. *J Periodontol*, **2021**.

222. **Nesse W, Linde A, Abbas F, Spijkervet F, Dijkstra PU, et al.** Dose–response relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics. *J Clin Periodontol*, **2009**, 36(4): 295-300.

223. **Iwasaki M, Taylor GW, Nesse W, Vissink A, Yoshihara A, et al.** Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly. *Am J Kidney Dis*, **2012**, 59(2): 202-9.

224. **Punj A, Shenoy SB, Subramanyam K**. Comparison of Endothelial Function in Healthy Patients and Patients With Chronic Periodontitis and Myocardial Infarction. *J Periodontol*, **2017**, 88(12): 1234-43.

225. **Kaur M, Geisinger ML, Geurs NC, Griffin R, Vassilopoulos PJ, et al.** Effect of intensive oral hygiene regimen during pregnancy on periodontal health, cytokine levels, and pregnancy outcomes: a pilot study. *J Periodontol*, **2014**, 85(12): 1684-92.

226. **Garner EM, Hardy SL, Holmes CM, Arraj RA, Geurs NC, et al.** Decision Making in the Treatment of Patients With Rheumatoid Arthritis and Periodontitis: Scientific Evidence and Clinical Experience. *Clin Adv Periodontics*, **2016**, 6(4): 208-14.

227. **Susanto H, Nesse W, Dijkstra PU, Hoedemaker E, van Reenen YH, et al.** Periodontal inflamed surface area and C-reactive protein as predictors of HbA1c: a study in Indonesia. *Clin Oral Investig*, **2012**, 16(4): 1237-42.

228. **Khanuja PK, Narula SC, Rajput R, Sharma RK, Tewari S**. Association of periodontal disease with glycemic control in patients with type 2 diabetes in Indian population. *Front Med*, **2017**, 11(1): 110-9.

229. **Yoshihara A, Sugita N, Iwasaki M, Wang Y, Miyazaki H, et al.** Relationship between renal function and periodontal disease in community-dwelling elderly women with different genotypes. *J Clin Periodontol*, **2017**, 44(5): 484-9.

230. **Williams RC, Barnett AH, Claffey N, Davis M, Gadsby R, et al.** The potential impact of periodontal disease on general health: a consensus view. *Curr Med Res Opin*, **2008**, 24(6): 1635-43.

231. **Iwasaki M, Kimura Y, Ogawa H, Yamaga T, Ansai T, et al.** Periodontitis, periodontal inflammation, and mild cognitive impairment: A 5-year cohort study. *J Periodontal Res*, **2019**, 54(3): 233-40.

232. **Kempuraj D, Thangavel R, Natteru PA, Selvakumar GP, Saeed D, et al.** Neuroinflammation Induces Neurodegeneration. *J Neurol Neurosurg Spine*, **2016**, 1(1): 1003.

233. **Hajishengallis G**. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*, **2015**, 15(1): 30-44.

234. **Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA**. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Periodontol*, **2013**, 84: 8-19.

235. **Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A**. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein levels: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*, **2006**, 77(10): 1635-42.

236. **Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R**. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol*, **1998**, 3(1): 127-41.

237. **Devaux B, Scholz D, Hirche A, Klovekorn WP, Schaper J**. Upregulation of cell adhesion molecules and the presence of low grade inflammation in human chronic heart failure. *Eur Heart J*, **1997**, 18(3): 470-9.

238. **Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nothlings U**. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev*, **2013**, 71(8): 511-27.

239. **Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, et al.** Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*, **2000**, 321(7255): 199-204.

240. **Taylor G**. Periodontal health and systemic disorders. *J Can Dent Assoc*, **2002**, 68(3): 188-92.

241. **Engström G, Stavenow L, Hedblad B, Lind P, Tydén P, et al.** Inflammation-sensitive plasma proteins and incidence of myocardial infarction in men with low cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2003**, 23(12): 2247-51.

242. **Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y**. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *Journal of periodontology*, **2005**, 76: 2075-2084.

243. **Lind L**. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, **2003**, 169(2): 203-14.

244. **Coussens LM, Werb Z**. Inflammation and cancer. *Nature*, **2002**, 420(6917): 860-7.

245. **Samuels MA**. Inflammation and neurological disease. *Curr Opin Neurol*, **2004**, 17(3): 307-9.

246. **Choi S, Kim K, Chang J, Kim SM, Kim SJ, et al.** Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *J Am Geriatr Soc*, **2019**, 67(6): 1234-9.

247. **Martande SS, Pradeep A, Singh SP, Kumari M, Suke DK, et al.** Periodontal health condition in patients with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, **2014**, 29(6): 498-502.

248. **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.

249. **Delwel S, Binnekade TT, Perez R, Hertogh C, Scherder EJA, et al.** Oral hygiene and oral health in older people with dementia: a comprehensive review with focus on oral soft tissues. *Clin Oral Investig*, **2018**, 22(1): 93-108.

250. **Boehm TK, Scannapieco FA**. The epidemiology, consequences and management of periodontal disease in older adults. *J Am Dent Assoc*, **2007**, 138: 26-33.

251. **Gonsalves WC, Wrightson AS, Henry RG**. Common oral conditions in older persons. *Am Fam Physician*, **2008**, 78(7): 845-52.

252. **Bermejo-Pareja F, Antequera D, Vargas T, Molina JA, Carro E**. Saliva levels of Abeta1-42 as potential biomarker of Alzheimer's disease: a pilot study. *BMC Neurol*, **2010**, 10(1): 1-7.

253. **Eun-Sol K, Eun-Deok J, Gyeong-Soon H**. Association between oral health status and dementia. *Iran J Public Health*, **2019**, 48(5): 980.

254. **Chalmers JM, Hodge C, Fuss JM, Spencer AJ, Carter KD**. The prevalence and experience of oral diseases in Adelaide nursing home residents. *Aust Dent J*, **2002**, 47(2): 123-30.

255. **Hatipoglu MG, Kabay SC, Guven G**. The clinical evaluation of the oral status in Alzheimer-type dementia patients. *Gerodontology*, **2011**, 28(4): 302-6.

256. **Abbayya K, Puthanakar NY, Naduwinmani S, Chidambar Y**. Association between periodontitis and Alzheimer's disease. *N Am J Med Sci*, **2015**, 7(6): 241-7.

257. **Olsen I, Taubman MA, Singhrao SK**. Porphyromonas gingivalis suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol*, **2016**, 8(1): 33029.

258. **Ganesh P, Karthikeyan R, Muthukumaraswamy A, Anand J**. A potential role of periodontal inflammation in Alzheimer's disease: a review. *Oral Health Prev Dent*, **2017**, 15(1): 7-12.

259. **Nezu A, Kubota T, Maruyama S, Nagata M, Nohno K, et al.** Expression of neprilysin in periodontitis-affected gingival tissues. *Arch Oral Biol*, **2017**, 79: 35-41.

260. **Sochocka M, Sender-Janeczek A, Zwolinska K, Tomczyk T, Leszek J**. Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilitie s. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation. *Curr Alzheimer Res*, **2017**, 14(9): 978-90.

261. **Ulevitch RJ, Tobias PS**. Recognition of gram-negative bacteria and endotoxin by the innate immune system. *Curr Opin Immunol*, **1999**, 11(1): 19-22.

262. **Shapira L, Takashiba S, Amar S, Van Dyke TE**. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide stimulation of human monocytes: dependence on serum and CD14 receptor. *Oral Microbiol Immunol*, **1994**, 9(2): 112-17.

263. **Shapira L, Ayalon S, Brenner T**. Effects of Porphyromonas gingivalis on the central nervous system: activation of glial cells and exacerbation of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Periodontol*, **2002**, 73(5): 511-6.

264. **Poveda-Roda R, Jimenez Y, Carbonell E, Gavalda C, Margaix-Munoz MM, et al.** Bacteremia originating in the oral cavity. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, **2008**, 13(6): E355-362.

265. **Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Bry M, et al.** Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *J Alzheimers Dis*, **2008**, 13(4): 437-9.

266. **Riviere GR, Riviere K, Smith K**. 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.

267. **Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, 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.

268. **Singhrao SK, Olsen I**. Are Porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles microbullets for sporadic Alzheimer's disease manifestation? *J Alzheimers Dis Rep*, **2018**, 2(1): 219-28.

269. **Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, Rusinek H, Vallabhajosula S, et al.** Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging*, **2015**, 36(2): 627-33.

270. **McDade E, Wang G, Gordon BA, Hassenstab J, Benzinger TLS, et al.** Longitudinal cognitive and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology*, **2018**, 91(14): e1295-e1306.

271. **Civitelli L, Marcocci ME, Celestino I, Piacentini R, Garaci E, et al.** Herpes simplex virus type 1 infection in neurons leads to production and nuclear localization of APP intracellular domain (AICD): implications for Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurovirol*, **2015**, 21(5): 480-90.

272. **Park KM, Bowers WJ**. Tumor necrosis factor-alpha mediated signaling in neuronal homeostasis and dysfunction. *Cell Signal*, **2010**, 22(7): 977-83.

273. **Montgomery SL, Bowers WJ**. Tumor necrosis factor-alpha and the roles it plays in homeostatic and degenerative processes within the central nervous system. *J Neuroimmune Pharmacol*, **2012**, 7(1): 42-59.

274. **Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, et al.** Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*, **2009**, 73(10): 768-74.

275. **Loos BG**. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*, **2005**, 76: 2106-15.

276. **Romeo HE, Tio DL, Rahman SU, Chiappelli F, Taylor AN**. The glossopharyngeal nerve as a novel pathway in immune-to-brain communication: relevance to neuroimmune surveillance of the oral cavity. *J Neuroimmunol*, **2001**, 115(1-2): 91-100.

277. **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): 865-72.

278. **Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U**. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol*, **2000**, 71(10): 1528-34.

279. **Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, et al.** Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol*, **2001**, 72(9): 1221-7.

280. **Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS**. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res*, **2000**, 79(1): 49-57.

281. **Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, et al.** Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med*, **2003**, 163(10): 1172-9.

282. **Kweider M, Lowe GD, Murray GD, Kinane DF, McGowan DA**. Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scott Med J*, **1993**, 38(3): 73-74.

283. **Seymour G, Ford P, Cullinan M, Leishman S, Yamazaki K**. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect*, **2007**, 13: 3-10.

284. **Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I**. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*, **2000**, 13(4): 547-58.

285. **Bartova J, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Mysak J, Prochazkova J, et al.** Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. *J Immunol Res*, **2014**, 2014(1): 63693.

286. **Herzberg MC, Weyer MW**. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol*, **1998**, 3(1): 151-160.

287. **Sharma A, Novak EK, Sojar HT, Swank RT, Kuramitsu HK, et al.** Porphyromonas gingivalis platelet aggregation activity: outer membrane vesicles are potent activators of murine platelets. *Oral Microbiol Immunol*, **2000**, 15(6): 393-6.

288. **Qi M, Miyakawa H, Kuramitsu HK**. Porphyromonas gingivalis induces murine macrophage foam cell formation. *Microb Pathog*, **2003**, 35(6): 259-67.

289. **Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, et al.** Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E–null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2003**, 23(8): 1405-11.

290. **Li L, Messas E, Batista Jr EL, Levine RA, Amar S**. Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E–deficient murine model. *Circulation*, **2002**, 105(7): 861-7.

291. **Yin C, Ackermann S, Ma Z, Mohanta SK, Zhang C, et al.** ApoE attenuates unresolvable inflammation by complex formation with activated C1q. *Nat Med*, **2019**, 25(3): 496-506.

292. **Haan MN, Shemanski L, Jagust WJ, Manolio TA, Kuller L**. The role of APOE epsilon4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. *JAMA*, **1999**, 282(1): 40-46.

293. **Bush AI, Martins R, Rumble B, Moir R, Fuller S, et al.** The amyloid precursor protein of Alzheimer's disease is released by human platelets. *J Biol Chem*, **1990**, 265(26): 15977-15983.

294. **Zandi PP, Breitner JC**. Do NSAIDs prevent Alzheimer's disease? And, if so, why? The epidemiological evidence. *Neurobiol Aging*, **2001**, 22(6): 811-7.

295. **Chen M, Inestrosa NC, Ross GS, Fernandez HL**. Platelets are the primary source of amyloid beta-peptide in human blood. *Biochem Biophys Res Commun*, **1995**, 213(1): 96-103.

296. **Roher AE, Esh C, Kokjohn TA, Kalback W, Luehrs DC, et al.** Circle of willis atherosclerosis is a risk factor for sporadic Alzheimer's disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2003**, 23(11): 2055-62.

297. **Beach TG, Wilson JR, Sue LI, Newell A, Poston M, et al.** Circle of Willis atherosclerosis: association with Alzheimer's disease, neuritic plaques and neurofibrillary tangles. *Acta Neuropathol*, **2007**, 113(1): 13-21.

298. **Preiser JC**. Oxidative stress. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, **2012**, 36(2): 147-54.

299. **Lushchak VI**. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact*, **2014**, 224: 164-75.

300. **Magder S**. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life? *Crit Care*, **2006**, 10(1): 208.

301. **Sies H**. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*, **1997**, 82(2): 291-5.

302. **Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB**. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal*, **2014**, 20(7): 1126-67.

303. **Chapple IL, Matthews JB**. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000*, **2007**, 43: 160-232.

304. **Dhotre PS, Suryakar AN, Bhogade RB**. Oxidative stress in periodontitis. *Eur J Gen Med*, **2012**, 9(2): 81-4.

305. **Chapple IL**. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol*, **1997**, 24(5): 287-96.

306. **Dahiya P, Kamal R, Gupta R, Bhardwaj R, Chaudhary K, et al.** Reactive oxygen species in periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*, **2013**, 17(4): 411-6.

307. **Sculley DV, Langley-Evans SC**. Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proc Nutr Soc*, **2002**, 61(1): 137-43.

308. **Sawamoto Y, Sugano N, Tanaka H, Ito K**. Detection of periodontopathic bacteria and an oxidative stress marker in saliva from periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol*, **2005**, 20(4): 216-20.

309. **Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL**. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol*, **2004**, 31(7): 515-21.

310. **Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB**. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol*, **2007**, 34(2): 103-10.

311. **D'aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, et al.** Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res*, **2010**, 89(11): 1241-46.

312. **Pena-Bautista C, Tirle T, Lopez-Nogueroles M, Vento M, Baquero M, et al.** Oxidative Damage of DNA as Early Marker of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*, **2019**, 20(24): 6136.

313. **Zhao Y, Zhao B**. Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev*, **2013**, 2013: 316523.

314. **Markesbery WR**. The role of oxidative stress in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, **1999**, 56(12): 1449-52.

315. **Berr C, Balansard B, Arnaud J, Roussel AM, Alpérovitch A, et al.** Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. *J Am Geriatr Soc*, **2000**, 48(10): 1285-91.

316. **Huang WJ, Zhang X, Chen WW**. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biomed Rep*, **2016**, 4(5): 519-22.

317. **Bullon P, Newman HN, Battino M**. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? *Periodontol 2000*, **2014**, 64(1): 139-53.

318. **Rokad F, Moseley R, Hardy RS, Chukkapalli S, Crean S, et al.** Cerebral Oxidative Stress and Microvasculature Defects in TNF-alpha Expressing Transgenic and Porphyromonas gingivalis-Infected ApoE-/- Mice. *J Alzheimers Dis*, **2017**, 60(2): 359-69.

319. **Palmieri B, Sblendorio V**. Oxidative stress tests: overview on reliability and use. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, **2007**, 11(6): 383-99.

320. **Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB**. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **2004**, 286(3): 431-44.

321. **Toczewska J, Konopka T, Zalewska A, Maciejczyk M**. Nitrosative stress biomarkers in the non-stimulated and stimulated saliva, as well as gingival crevicular fluid of patients with periodontitis: Review and clinical study. *Antioxidants (Basel)*, **2020**, 9(3): 259.

322. **Kimura S, Yonemura T, Kaya H**. Increased oxidative product formation by peripheral blood polymorphonuclear leukocytes in human periodontal diseases. *J Periodontal Res*, **1993**, 28(3): 197-203.

323. **Celec P**. Oxidative stress and antioxidants in the diagnosis and therapy of periodontitis. *Front Physiol*, **2017**, 8: 1055.

324. **Benzie IF, Chung W-Y**. Total antioxidant power of plasma: male–female differences and effect of anticoagulant used. *Ann Clin Biochem*, **1999**, 36(1): 104-6.

325. **Koss-Mikołajczyk I, Baranowska M, Namieśnik J, Bartoszek A**. Determination of antioxidantactivity of phytochemicals in cellular models by fluorescence/luminescence methods. *Postepy Hig Med Dosw*, **2017**, 71: 602-17.

326. **Choromańska B, Myśliwiec P, Łuba M, Wojskowicz P, Myśliwiec H, et al.** Impact of weight loss on the total antioxidant/oxidant potential in patients with morbid obesity—a longitudinal study. *Antioxidants (Basel)*, **2020**, 9(5): 376.

327. **Young I**. Measurement of total antioxidant capacity. *J Clin Pathol*, **2001**, 54(5): 339.

328. **Kusano C, Ferrari B**. Total antioxidant capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *J Mol Cell Biol*, **2008**, 7(1): 1-15.

329. **Rice-Evans C, Miller NJ**. Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Methods Enzymol*, **1994**, 234: 279-93.

330. **Kamodyová N, Červenka T, Celec P**. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Front Cell Infect Microbiol*, **2015**, 5: 73.

331. **Akalin F**. Baltacio g lu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, **2007**, 34(7): 558-65.

332. **Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G**. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J*, **2010**, 55(1): 70-8.

333. **Chen M, Cai W, Zhao S, Shi L, Chen Y, et al.** Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, **2019**, 46(6): 608-22.

334. **Kelso A**. Cytokines in infectious disease. *J Aust Microbiol*, **1990**, 11: 372-6.

335. **Balkwill FR , Burke F**. The cytokine network. *Immunol*, **1989**, 10: 299-301.

336. **Graves D**. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol*, **2008**, 79: 1585-91.

337. **Alayan J, Gemmell E, Ford P, Hamlet S, Bird PS, et al.** The role of cytokines in a Porphyromonas gingivalis-induced murine abscess model. *Oral Microbiol Immunol*, **2007**, 22(5): 304-12.

338. **Dinarello CA**. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol*, **2009**, 27: 519-50.

339. **Dinarello CA**. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, **2011**, 117(14): 3720-32.

340. **Liu YC, Lerner UH, Teng YT**. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontol 2000*, **2010**, 52(1): 163-206.

341. **Bent R, Moll L, Grabbe S, Bros M**. Interleukin-1 beta—a friend or foe in malignancies? *Int J Mol Sci*, **2018**, 19(8): 2155.

342. **Faizuddin M, Bharathi S, Rohini N**. Estimation of interleukin-1β levels in the gingival crevicular fluid in health and in inflammatory periodontal disease. *J Periodontal Res*, **2003**, 38(2): 111-14.

343. **Schett G, Dayer JM, Manger B**. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*, **2016**, 12(1): 14-24.

344. **Kobayashi M, Squires GR, Mousa A, Tanzer M, Zukor DJ, et al.** Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum*, **2005**, 52(1): 128-35.

345. **Kusano K, Miyaura C, Inada M, Tamura T, Ito A, et al.** Regulation of matrix metalloproteinases (MMP-2, -3, -9, and -13) by interleukin-1 and interleukin-6 in mouse calvaria: association of MMP induction with bone resorption. *Endocrinology*, **1998**, 139(3): 1338-45.

346. **Du M, Wang Y, Liu Z, Wang L, Cao Z, et al.** Effects of IL-1β on MMP-9 expression in cementoblast-derived cell line and MMP-mediated degradation of type I collagen. *Inflammation*, **2019**, 42(2): 413-25.

347. **Sakata M, Shiba H, Komatsuzawa H, Fujita T, Uchida Y, et al.** Osteoprotegerin levels increased by interleukin-1β in human periodontal ligament cells are suppressed through prostaglandin E2 synthesized de novo. *Cytokine*, **2002**, 18(3): 133-9.

348. **Wada N, Maeda H, Yoshimine Y, Akamine A**. Lipopolysaccharide stimulates expression of osteoprotegerin and receptor activator of NF-kappa B ligand in periodontal ligament fibroblasts through the induction of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *Bone*, **2004**, 35(3): 629-35.

349. **Takegami N, Akeda K, Yamada J, Sano T, Murata K, et al.** RANK/RANKL/OPG system in the intervertebral disc. *Arthritis Res Ther*, **2017**, 19(1): 121.

350. **Rangbulla V, Nirola A, Gupta M, Batra P, Gupta M**. SalivaryIgA, Interleukin-1beta and MMP-8 as salivary biomarkers in chronic periodontitis patients. *Chin J Dent Res*, **2017**, 20(1): 43-51.

351. **Kinney JS, Morelli T, Oh M, Braun TM, Ramseier CA, et al.** Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *J Clin Periodontol*, **2014**, 41(2): 113-20.

352. **Becerik S, Ozturk VO, Atmaca H, Atilla G, Emingil G**. Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *J Periodontol*, **2012**, 83(10): 1304-13.

353. **Engebretson SP, Grbic JT, Singer R, Lamster IB**. GCF IL-1β profiles in periodontal disease. *J Clin Periodontol*, **2002**, 29(1): 48-53.

354. **Kusuhara M, Isoda K, Ohsuzu F**. Interleukin-1 and occlusive arterial diseases. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, **2006**, 4(3): 229-35.

355. **Zhu H, Lin X, Zheng P, Chen H**. Inflammatory cytokine levels in patients with periodontitis and/or coronary heart disease. *Int J Clin Exp Pathol*, **2015**, 8(2): 2214.

356. **Prinz M, Priller J, Sisodia SS, Ransohoff RM**. Heterogeneity of CNS myeloid cells and their roles in neurodegeneration. *Nat Neurosci*, **2011**, 14(10): 1227-35.

357. **Shaftel SS, Griffin WS, O'Banion MK**. The role of interleukin-1 in neuroinflammation and Alzheimer disease: an evolving perspective. *J Neuroinflammation*, **2008**, 5(1): 7.

358. **Terada K, Yamada J, Hayashi Y, Wu Z, Uchiyama Y, et al.** Involvement of cathepsin B in the processing and secretion of interleukin-1β in chromogranin A-stimulated microglia. *Glia*, **2010**, 58(1): 114-24.

359. **Wu Z, Sun L, Hashioka S, Yu S, Schwab C, et al.** Differential pathways for interleukin-1β production activated by chromogranin A and amyloid β in microglia. *Neurobiol Aging*, **2013**, 34(12): 2715-25.

360. **Carvalho-Filho PC, Gomes-Filho IS, Meyer R, Olczak T, Xavier MT, et al.** Role of Porphyromonas gingivalis HmuY in Immunopathogenesis of Chronic Periodontitis. *Mediators Inflamm*, **2016**, 2016: 7465852.

361. **Trindade SC, Olczak T, Gomes-Filho IS, Moura-Costa L, Cerqueira E, et al.** Induction of interleukin (IL)-1β, IL-10, IL-8 and immunoglobulin G by Porphyromonas gingivalis HmuY in humans. *J Periodontal Res*, **2012**, 47(1): 27-32.

362. **Toker H, Akpınar A, Aydın H, Poyraz O**. Influence of smoking on interleukin-1beta level, oxidant status and antioxidant status in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients before and after periodontal treatment. *J Periodontal Res*, **2012**, 47(5): 572-77.

363. **Díaz-Zúñiga J, Muñoz Y, Melgar-Rodríguez S, More J, Bruna B, et al.** Serotype b of Aggregatibacter actinomycetemcomitans triggers pro-inflammatory responses and amyloid beta secretion in hippocampal cells: a novel link between periodontitis and Alzheimer´ s disease? *J Oral Microbiol*, **2019**, 11(1): 1586423.

364. **Association WM**. Code of Ethics of the World Medical Association: Declaration of Helsinki. Helsinki, Finland: WMA; June 1964. *BMJ*, **1964**, 2: 177.

365. **Ward A, Caro JJ, Kelley H, Eggleston A, Molloy W**. Describing cognitive decline of patients at the mild or moderate stages of Alzheimer's disease using the Standardized MMSE. *Int Psychogeriatr*, **2002**, 14(3): 249-58.

366. **Dorri M**. Periodontal diseases: New classification for periodontal diseases. *Br Dent J*, **2018**, 225(8): 686.

367. **Silness J, Löe H**. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica*, **1964**, 22(1): 121-35.

368. **Löe H, Silness J**. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica*, **1963**, 21(6): 533-51.

369. **Ainamo J, Bay I**. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*, **1975**, 25(4): 229-35.

370. **Navazesh M**. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci*, **1993**, 694(1): 72-7.

371. **Babbie E, Wagner III WE, Zaino J**. Adventures in social research: Data analysis using IBM SPSS statistics. 10., Sage Publications, India, **2018**,

372. **Pazos P, Leira Y, Domínguez C, Pías-Peleteiro J, Blanco J, et al.** Association between periodontal disease and dementia: a literature review. *Neurología*, **2018**, 33(9): 602-13.

373. **Patterson C**. World alzheimer report **2018**.

374. **Uygun ÜK, Taylan HH**. Alzheimer hastalarına primer bakım veren aile üyelerinin bakım yükünü etkileyen faktörler *Jasss*, **2018**, 71: 513-31.

375. **Gao SS, Chen KJ, Duangthip D, Lo ECM, Chu CH**. The oral health status of Chinese elderly people with and without dementia: A cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health*, **2020**, 17(6): 1913.

376. **Ming Y, Hsu S-W, Yen Y-Y, Lan S-J**. Association of oral health–related quality of life and alzheimer disease: A systematic review. *J Prosthet Dent*, **2020**, 124(2): 168-75.

377. **Eke PI, Wei L, Borgnakke WS, Thornton-Evans G, Zhang X, et al.** Periodontitis prevalence in adults >/= 65 years of age, in the USA. *Periodontol 2000*, **2016**, 72(1): 76-95.

378. **Gross AJ, Paskett KT, Cheever VJ, Lipsky MS**. Periodontitis: a global disease and the primary care provider's role. *Postgrad Med J*, **2017**, 93(1103): 560-5.

379. **Costa MJF, de Araújo IDT, da Rocha Alves L, da Silva RL, dos Santos Calderon P, et al.** Relationship of Porphyromonas gingivalis and Alzheimer's disease: a systematic review of pre-clinical studies. *Clin Oral Investig*, **2021**: 1-10.

380. **Öztürk A**. Agresif Periodontitis Patogenezinde Çevresel ve Genetik Faktörlerin Rolü. *Turkiye Klinikleri J Periodontol-Special Topics*, **2018**, 4(1): 31-9.

381. **Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, et al.** Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J*, **2019**, 42(1): 27-35.

382. **Tonetti MS, Van Dyke TE, working group 1 of the joint EFPAAPw**. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAPWorkshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*, **2013**, 84 (4): 24-29.

383. **Graziani F, Gennai S, Solini A, Petrini M**. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol*, **2018**, 45(2): 167-87.

384. **Chambrone L, Foz AM, Guglielmetti MR, Pannuti CM, Artese HP, et al.** Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. *J Clin Periodontol*, **2013**, 40(5): 443-56.

385. **Ide M, Papapanou PN**. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes–systematic review. *J Clin Periodontol*, **2013**, 40: 181-94.

386. **Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, et al.** Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case–control study. *J Clin Periodontol*, **2007**, 34(11): 931-7.

387. **Sabharwal A, Gomes-Filho IS, Stellrecht E, Scannapieco FA**. Role of periodontal therapy in management of common complex systemic diseases and conditions: An update. *Periodontol 2000*, **2018**, 78(1): 212-26.

388. **Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon M**. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *J Periodontol*, **2020**, 83(1): 242-71.

389. **Miklossy J**. Emerging roles of pathogens in Alzheimer disease. *Expert Rev Mol Med*, **2011**, 13: e30.

390. **Singhrao SK, Harding A, Simmons T, Robinson S, Kesavalu L, et al.** Oral inflammation, tooth loss, risk factors, and association with progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, **2014**, 42(3): 723-37.

391. **Uppoor AS, Lohi HS, Nayak D**. Periodontitis and Alzheimer's disease: oral systemic link still on the rise? *Gerodontology*, **2013**, 30(3): 239-42.

392. **Cribbs DH, Azizeh BY, Cotman CW, LaFerla FM**. Fibril formation and neurotoxicity by a herpes simplex virus glycoprotein B fragment with homology to the Alzheimer's Aβ peptide. *Biochemistry*, **2000**, 39(20): 5988-94.

393. **Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, et al.** Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*, **2007**, 356(9): 911-20.

394. **Honig LS, Kukull W, Mayeux R**. Atherosclerosis and AD: analysis of data from the US National Alzheimer's Coordinating Center. *Neurology*, **2005**, 64(3): 494-500.

395. **Aragón F, Zea-Sevilla M, Montero J, Sancho P, Corral R, et al.** Oral health in Alzheimer's disease: A multicenter case-control study. *Clin Oral Investig*, **2018**, 22(9): 3061-70.

396. **Meyer J, Xu G, Thornby J, Chowdhury M, Quach M**. Longitudinal analysis of abnormal domains comprising mild cognitive impairment (MCI) during aging. *J Neurol Sci*, **2002**, 201(1-2): 19-25.

397. **Aminoshariae A, Kulild J, Gutmann J**. The association between smoking and periapical periodontitis: a systematic review. *Clin Oral Investig*, **2020**, 24(2): 533-45.

398. **Özbabalık D, Hussein S**. Demans Bakım Modeli Raporu. *Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı*, **2017**.

399. **Gil-Montoya JA, Sanchez-Lara I, Carnero-Pardo C, Fornieles F, Montes J, et al.** Is periodontitis a risk factor for cognitive impairment and dementia? A case-control study. *J Periodontol*, **2015**, 86(2): 244-53.

400. **Karşıdağ S**. Alzheimer hastalığında risk faktörleri ve koruyucu faktörler. *Turkiye Klin J Neurol-Special Top*, **2012**, 5(3): 18-23.

401. **Long J, He P, Shen Y, Li R**. New evidence of mitochondria dysfunction in the female Alzheimer's disease brain: deficiency of estrogen receptor-beta. *J Alzheimers Dis*, **2012**, 30(3): 545-58.

402. **Anastasio TJ**. Exploring the contribution of estrogen to amyloid-Beta regulation: a novel multifactorial computational modeling approach. *Front Pharmacol*, **2013**, 4(1): 16-26.

403. **Galea LA, Wainwright SR, Roes MM, Duarte-Guterman P, Chow C, et al.** Sex, hormones and neurogenesis in the hippocampus: hormonal modulation of neurogenesis and potential functional implications. *J Neuroendocrinol*, **2013**, 25(11): 1039-61.

404. **Pegueroles J, Jiménez A, Vilaplana E, Montal V, Carmona-Iragui M, et al.** Obesity and Alzheimer's disease, does the obesity paradox really exist? A magnetic resonance imaging study. *Oncotarget*, **2018**, 9(78): 34691.

405. **Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, et al.** Obesity and Vascular Risk Factors at Midlife and the Risk of Dementia and Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, **2005**, 62(10): 1556-60.

406. **Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, et al.** Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol*, **2009**, 66(3): 336-42.

407. **Harvey J, Shanley LJ, O'Malley D, Irving AJ**. Leptin: a potential cognitive enhancer? *Biochem Soc Trans*, **2005**, 33(Pt 5): 1029-32.

408. **Hu X, Okamura N, Arai H, Higuchi M, Maruyama M, et al.** Neuroanatomical correlates of low body weight in Alzheimer's disease: a PET study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **2002**, 26(7-8): 1285-9.

409. **Luchsinger JA, Mayeux R**. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, **2004**, 3(10): 579-87.

410. **Salem N, Niebylski CD**. The nervous system has an absolute molecular species requirement for proper function. *Mol Membr Biol*, **1995**, 12(1): 131-4.

411. **Sergi G, De Rui M, Coin A, Inelmen EM, Manzato E**. Weight loss and Alzheimer's disease: temporal and aetiologic connections. *Proc Nutr Soc*, **2013**, 72(1): 160-5.

412. **Kang SY, Kim YJ, Jang W, Son KY, Park HS, et al.** Body mass index trajectories and the risk for Alzheimer's disease among older adults. *Sci Rep*, **2021**, 11(1): 3087-97s.

413. **Grundman M, Corey-Bloom J, Jernigan T, Archibald S, Thal L**. Low body weight in Alzheimer's disease is associated with mesial temporal cortex atrophy. *Neurology*, **1996**, 46(6): 1585-91.

414. **Buchman AS, Wilson RS, Bienias JL, Shah RC, Evans DA, et al.** Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*, **2005**, 65(6): 892-7.

415. **Imhof A, Kovari E, von Gunten A, Gold G, Rivara CB, et al.** Morphological substrates of cognitive decline in nonagenarians and centenarians: a new paradigm? *J Neurol Sci*, **2007**, 257(1-2): 72-9.

416. **de Souza Rolim T, Fabri GM, Nitrini R, Anghinah R, Teixeira MJ, et al.** Oral infections and orofacial pain in Alzheimer's disease: a case-control study. *J Alzheimers Dis*, **2014**, 38(4): 823-9.

417. **Syrjälä AMH, Ylöstalo P, Ruoppi P, Komulainen K, Hartikainen S, et al.** Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. *Gerodontology*, **2012**, 29(1): 36-42.

418. **Gatz M, Mortimer JA, Fratiglioni L, Johansson B, Berg S, et al.** Potentially modifiable risk factors for dementia in identical twins. *Alzheimers Dement*, **2006**, 2(2): 110-7.

419. **Selekler K**. Alzheimer hastalığında koruyucu faktörler var mı? Bölüm: 2. Eğitim, mental aktiviteler, fiziksel egzersizler, sosyal ilişkiler ve alkol. *Türk Geriatri Dergisi*, **2007**, 10(3): 156-68.

420. **Chen JM, Jiang GX, Li QW, Zhou ZM, Cheng Q**. Increased serum levels of interleukin-18, -23 and -17 in Chinese patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **2014**, 38(5-6): 321-9.

421. **Harmanci H, Emre M, Gurvit H, Bilgic B, Hanagasi H, et al.** Risk factors for Alzheimer disease: a population-based case-control study in Istanbul, Turkey. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, **2003**, 17(3): 139-45.

422. **Uzun H, Nazlıel ÇH**. Yaşlıda medikal ve dental hikâye ile ekstraoral, intraoral ve dental muayene bulguları. *Geriatri*, **2000**, 3(1): 15-21.

423. **Gao SS, Chu CH, Young FYF**. Oral Health and Care for Elderly People with Alzheimer's Disease. *Int J Environ Res Public Health*, **2020**, 17(16): 5713.

424. **Kok E, Haikonen S, Luoto T, Huhtala H, Goebeler S, et al.** Apolipoprotein E–dependent accumulation of Alzheimer disease–related lesions begins in middle age. *Ann Neurol*, **2009**, 65(6): 650-7.

425. **Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H, Otomo E, Ikeda K**. Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Res*, **1991**, 541(1): 163-6.

426. **Edelberg HK, Wei JY**. The biology of Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev*, **1996**, 91(2): 95-114.

427. **Yokes M, Emre M, Harmanci H, Gurvit H, Hanagasi H, et al.** The apolipoprotein E (APOE) genotype in a Turkish population with Alzheimer's disease. *Balkan J Med Genet*, **2005**, 8(1-2): 57-63.

428. **Çilingir O, Adapınar BDÖ, Aras BD, Gökalp EE, Özkan S, et al.** Türk Popülasyonunda APOE Polimorfizmleri ve Alzheimer Hastalığı Arasındaki İlişki. *Osmangazi Tıp Derg*, 42(2): 222-30.

429. **Kaya G, Gündüz E, Acar M, Hatipoğlu ÖF, Acar B, et al.** Potential genetic biomarkers in the early diagnosisof Alzheimer disease: APOE and BIN1. *Turk J Med Sci*, **2015**, 45(5): 1058-72.

430. **Oznur M, Hatipoglu OF, Ayturk Z, Dede S, Akbas K, et al.** Association among ABCA7 Gene Polymorphism, rs3764650 and Alzheimer's Disease in the Turkish Population. *Clin İnvest Med*, **2015**, 38(4): E187.

431. **Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, et al.** Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA*, **1997**, 278(16): 1349-56.

432. **Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin**. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg*, **2002**, 13(4): 273-81.

433. **Rethman MP**. Inflammation in chronic periodontitis and significant systemic diseases. *J Calif Det Assoc*, **2010**, 38(4): 247-257.

434. **Nilsson H, Berglund JS, Renvert S**. Periodontitis, tooth loss and cognitive functions among older adults. *Clin Oral İnevstig*, **2018**, 22(5): 2103-2109.

435. **Stewart R, Sabbah W, Tsakos G, D'Aiuto F, Watt RGJPm**. Oral health and cognitive function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Physchosom Med***, 2008**, 70(8): 936-41.

436. **Onozuka M, Fujita M, Watanabe K, Hirano Y, Niwa M, et al.** Age-related changes in brain regional activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. *J Dent Res*, **2003**, 82(8): 657-60.

437. **Hirano Y, Obata T, Kashikura K, Nonaka H, Tachibana A, et al.** Effects of chewing in working memory processing. *Neurosci Lett*, **2008**, 436(2): 189-192.

438. **Ribeiro GR, Costa JLR, Ambrosano GMB, Garcia RC**. Oral health of the elderly with Alzheimer's disease. *Oral Surg Ora Med Oral Pathol Oral Radio*, **2012**, 114(3): 338-343.

439. **Cicciù M, Matacena G, Signorino F, Brugaletta A, Cicciù A, et al.** Relationship between oral health and its impact on the quality life of Alzheimer's disease patients: a supportive care trial. *Int J Clin Exp Med*, **2013**, 6(9): 766-77.

440. **Chalmers J, Carter K, Spencer A**. Oral health of Adelaide nursing home residents: longitudinal study. **2004**, *Australas J Ageing*, 23(2): 63-70.

441. **Weyant RJ, Pandav RS, Plowman JL, Ganguli M**. Medical and cognitive correlates of denture wearing in older community-dwelling adults. *J Am Geriatr Soc*, **2004**, 52(4): 596-600.

442. **Kaye EK, Valencia A, Baba N, Spiro III A, Dietrich T, et al.** Tooth loss and periodontal disease predict poor cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc*, **2010**, 58(4): 713-8.

443. **Isola G, Giudice AL, Polizzi A, Alibrandi A, Patini R, et al.** Periodontitis and Tooth Loss Have Negative Systemic Impact on Circulating Progenitor Cell Levels: A Clinical Study. *Genes (Basel)*, **2019**, 10(12): 1022-28.

444. **Chambrone LA, Chambrone L**. Tooth loss in well-maintained patients with chronic periodontitis during long-term supportive therapy in Brazil. *J Clin Periodontol*, **2006**, 33(10): 759-764.

445. **König J, Plagmann HC, Rühling A, Kocher T**. Tooth loss and pocket probing depths in compliant periodontally treated patients: a retrospective analysis. *J Clin Periodontol*, **2002**, 29(12): 1092-1100.

446. **Fardal Ø, Johannessen AC, Linden G**. Tooth loss during maintenance following periodontal treatment in a periodontal practice in Norway. *J Clin Periodontol*, **2004**, 31(7): 550-555.

447. **Armitage GC**. Diagnosis of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, **2003**, 74(8): 1237-1247.

448. **Silness J, Löe H**. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*, **1964**, 22(1): 121-135.

449. **Löe H, Silness J**. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand*, **1963**, 21(6): 533-51.

450. **Hefti AF**. Periodontal probing. *Crit Rev Oral Biol Med*, **1997**, 8(3): 336-56.

451. **Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE**. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol*, **1986**, 13(6): 590-6.

452. **Pihlstrom BLJJop**. Measurement of attachment level in clinical trials: probing methods. *J Periodontol*, **1992**, 63: 1072-7.

453. **Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind M, Scarmeas N, et al.** Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III. *J Neurol Neurosurg*, **2009**, 80(11): 1206-11.

454. **Leira Y, Carballo Á, Orlandi M, Aldrey JM, Pías-Peleteiro JM, et al.** Periodontitis and systemic markers of neurodegeneration: A case–control study. *J Clin Periodontol*, **2020**, 47(5): 561-71.

455. **Kamer AR, Morse DE, Holm-Pedersen P, Mortensen EL, Avlund KD**. Periodontal inflammation in relation to cognitive function in an older adult Danish population. *J Alzheimer Dis* **2012**, 28(3): 613-624.

456. **Lee YT, Lee HC, Hu CJ, Huang LK, Chao SP, et al.** Periodontitis as a modifiable risk factor for dementia: A nationwide population-based cohort study. *J Am Geriatr Soc*, **2017**, 65(2): 301-5.

457. **Nilsson H, Sanmartin Berglund J, Renvert SJ**. Longitudinal evaluation of periodontitis and development of cognitive decline among older adults. *J Clin Periodontol*, **2018**, 45(10): 1142-9.

458. **Kantarci A, Tognoni CM, Yaghmoor W, Marghalani A, Stephens D, et al.** Microglial response to experimental periodontitis in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep*, **2020**, 10(1): 1-10.

459. **Orozco A, Gemmell E, Bickel M, Seymour GJOm, immunology**. Interleukin-1 β, interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. Oral *Microbiol Immunol*, **2006**, 21(4): 256-60.

460. **Leung R, Proitsi P, Simmons A, Lunnon K, Güntert A, et al.** Inflammatory proteins in plasma are associated with severity of Alzheimer's disease. *Plos One*, **2013**, 8(6): e64971.

461. **Öncü S**. Beyin-Omurilik Sıvısı Şant Infeksiyonları. *Klimik Journal*, **2010**, 23(3): 1-4.

462. **Hatipoğlu HD**. Diş eti oluğu sıvısı (DOS) elde etme sürecine etki eden potansiyel faktörler. *Ege Diş Hek Fak Derg*, **2010**, 31(2): 69-81.

463. **Fatima T, Khurshid Z, Rehman A, Imran E, Srivastava KC, et al.** Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules*, **2021**, 26(5): 1208-24.

464. **Buzalaf MAR, Ortiz AdC, Carvalho TS, Fideles SOM, Araújo TT, et al.** Saliva as a diagnostic tool for dental caries, periodontal disease and cancer: is there a need for more biomarkers? *Expert Rev Mol Diagn*, **2020**, 20(5): 543-55.

465. **Aktaş A, Giray B, Aktaş G**. Tükürük Salya; Özellikleri ve Görevleri Tanı Açısından Değeri. *Ado*, **2009**, 3(2): 361-367.

466. **Kaufman E, Lamster IB**. The diagnostic applications of saliva—a review. *Crit Rev Oral Biol Med*, **2002**, 13(2): 197-212.

467. **Nomura Y, Tamaki Y, Tanaka T, Arakawa H, Tsurumoto A, et al.** Screening of periodontitis with salivary enzyme tests. *J Oral Sci*, **2006**, 48(4): 177-83.

468. **Mandel ID**. Salivary diagnosis: more than a lick and a promise. *J Am Dent Assoc*, **1993**, 124(1): 85-7.

469. **Ashfaq K, Ashfaq M, Ahmed A, Khan M, Azhar MJ**. Submandibular gland involvement in early stage oral cavity carcinomas: can the gland be left behind. *J Coll Physicians Surg Pak*, **2014**, 24(8): 565-8.

470. **Tsai C, Chen H, Chen S, Ho Y, Ho K, et al.** Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodontol Res*, **2005**, 40(5): 378-84.

471. **Sculley DV, Langley-Evans SCJCs**. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clin Sci*, **2003**, 105(2): 167-72.

472. **Lazureanu PC, Popescu F, Tudor A, Stef L, Negru AG, et al.** Saliva pH and Flow Rate in Patients with Periodontal Disease and Associated Cardiovascular Disease. *Med Sci Monit*, **2021**, 27: e931362.

473. **Vallabhan CG, Sivarajan S, Shivkumar AD, Narayanan V, Vijayakumar S, et al.** Assessment of Salivary Flow Rate in Patients with Chronic Periodontitis. *J Pharm Bioallied Sci*, **2020**, 12(Suppl 1): S308-s312.

474. **Ekinci AP, Baykal CJ**. Sistemik Hastaliklarda ve Sendromlarda Oral Mukoza/Oral Mucosa in Systemic Diseases and Syndromes. *Türkderm,* **2012**, 46(2): 96.

475. **AlJasser R, AlAqeely R, AlKenani M, AlQahtani, S AlZahrani A et al.** The effect of systemic Isotretinoin on salivary tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 and salivary flow rate in periodontal disease. *Saudi J Biol Sci*, **2022**, 29(1), 148-53.

476. **Chitrapriya MN, Rao SR, Lavu V**. Interleukin-17 and interleukin-18 levels in different stages of inflammatory periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol*, **2015**, 19(1): 14-17.

477. **Bhattarai KR, Junjappa R, Handigund M, Kim HR, Chae HJ**. The imprint of salivary secretion in autoimmune disorders and related pathological conditions. *Autoimmun Rev*, **2018**, 17(4): 376-390.

478. **Yamauchi Y, Matsuno T, Omata K, Satoh T**. Relationship between hyposalivation and oxidative stress in aging mice. *J Clin Biochem Nutr*, **2017**, 61(1): 40-46.

479. **Crow HC, Ship J**. Are gingival and periodontal conditions related to salivary gland flow rates in healthy individuals? *J Am Dent Assoc*, **1995**, 126(11): 1514-20.

480. **Márton K, Madléna M, Bánóczy J, Varga G, Fejérdy P, et al.** Unstimulated whole saliva flow rate in relation to sicca symptoms in Hungary. *Oral Dis*, **2008**, 14(5): 472-7.

481. **Farsi N, Al Amoudi N, Farsi J, Bokhary S, Sonbul HJOh, et al.** Periodontal health and its relationship with salivary factors among different age groups in a Saudi population. *Oral Health Prev Dent*, **2008**, 6(2): 147-54.

482. **Hirotomi T, Yoshihara A, Ogawa H, Ito K, Igarashi A, et al.** A preliminary study on the relationship between stimulated saliva and periodontal conditions in community-dwelling elderly people. *J Dent*, **2006**, 34(9): 692-8.

483. **Bezerra Júnior AA, Pallos D, Cortelli JR, Saraceni CHC, Queiroz CS**. Evaluation of organic and inorganic compounds in the saliva of patients with chronic periodontal disease. *Revista Odonto*, **2010**, 25: 234-8.

484. **Toida M, Nanya Y, Takeda-Kawaguchi T, Baba S, Iida K, et al.** Oral complaints and stimulated salivary flow rate in 1188 adults. *J Oral Pahol Med*, **2010**, 39(5): 407-19.

485. **Zalewska A, Klimiuk A, Zięba S, Wnorowska O, Rusak M, et al.** Salivary gland dysfunction and salivary redox imbalance in patients with Alzheimer's disease. *Sci Rep*, **2021**, 11(1): 1-16.

486. **Yellowitz JA, Schneiderman MT**. Elder's oral health crisis. *J Evid Based Dent Pract*, **2014**, 14: 191-200.

487. **Robbins MR**. Neurologic diseases in special care patients. *Dent Clin North Am*, **2016**, 60(3): 707-735.

488. **Fedele DJ, Jones JA, Volicer L, Herz LR, Oppenheim FG**. Effects of medication on parotid salivary flow rates in an individual with dementia of the Alzheimer type. *Spec Care Dentist*, **1993**, 13(5): 215-8.

489. **Shah K, Maghsoudlou P**. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics. *Br J Hosp Med (Lond)*, **2016**, 77(7): C98-101.

490. **Fung DY**. Rapid methods and automation in microbiology 25 years of developments and predictions. In: *Workshop MRAMA*, **2007,** 1: 1-5.

491. **Reis C, Da Costa AV, Guimarães JT, Tuna D, Braga AC, et al.** Clinical improvement following therapy for periodontitis: Association with a decrease in IL-1 and IL-6. **2014**, 8(1): 323-7.

492. **Rawlinson A, Dalati MHN, Rahman S, Walsh TF, Fairclough ALJJocp**. Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. **2000**, 27(10): 738-43.

493. **Górska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, et al.** Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. **2003**, 30(12): 1046-52.

494. **Cetinkaya B, Guzeldemir E, Ogus E, Bulut SJJop**. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis. **2013**, 84(1): 84-93.

495. **Satpathy A, Ravindra S, Thakur S, Kulkarni S, Porwal A, et al.** Serum interleukin-1β in subjects with abdominal obesity and periodontitis. *Obes Res Clin Pract*, **2015**, 9(5): 513-21.

496. **Gümüş P, Nizam N, Nalbantsoy A, Özçaka Ö, Buduneli N**. Saliva and serum levels of pentraxin-3 and interleukin-1β in generalized aggressive or chronic periodontitis. *J Periodontol*, **2014**, 85(3): e40-6.

497. **Miller CS, King Jr CP, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas M**. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *J Am Dent Assoc*, **2006**, 137(3): 322-9.

498. **Tobón-Arroyave S, Jaramillo-González P, Isaza-Guzman DJ**. Correlation between salivary IL-1β levels and periodontal clinical status. *Arch Oral Biol*, **2008**, 53(4): 346-52.

499. **Kaushik R, Yeltiwar RK, Pushpanshu K**. Salivary interleukin-1β levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: A case-control study. *J Periodontol*, **2011**, 82(9): 1353-59.

500. **Orozco A, Gemmell E, Bickel M, Seymour GJ**. Interleukin-1beta, interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*, **2006**, 21(4): 256-60.

501. **Teles RP, Likhari V, Socransky SS, Haffajee AD**. Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *J Periodontal Res*, **2009**, 44(3): 411-7.

502. **Rabelo MS, Gomes GH, Foz AM, Stadler AF, Cutler CW, et al.** Short-term effect of non-surgical periodontal treatment on local and systemic cytokine levels: Role of hyperglycemia. *Cytokine*, **2021**, 138: 155360.

503. **Duarte PM, de Lorenzo Abreu L, Vilela A, Feres M, Giro G, et al.** Protein and mRNA detection of classic cytokines in corresponding samples of serum, gingival tissue and gingival crevicular fluid from subjects with periodontitis. *J Periodontal Res*, **2019**, 54(2): 174-9.

504. **Huttunen K, Tiihonen K, Roponen M, Heederik D, Zock J-P, et al.** The effect of assay type and sample matrix on detected cytokine concentrations in human blood serum and nasal lavage fluid. *J Pharm Biomed Anal*, **2014**, 96: 151-5.

505. **Simi A, Tsakiri N, Wang P, Rothwell NJ**. Interleukin-1 and inflammatory neurodegeneration. *Biochemical Society Transactions*, **2007**, 35(5): 1122-26.

506. **Shaftel SS, Griffin WS, O'Banion MK**. The role of interleukin-1 in neuroinflammation and Alzheimer disease: an evolving perspective. *J Neuroinflammation*, **2008**, 5: 7.

507. **Mrak RE, Sheng JG, Griffin WS**. Glial cytokines in Alzheimer's disease: review and pathogenic implications. *Hum Pathol*, **1995**, 26(8): 816-23.

508. **Singhal RK, Anand S**. Salivary-42, IGF-I, IGF-II, Alpha Amylase, IL-1, and TNF-alpha in Alzheimer's Disease: A Useful Diagnostic Tool. *Neurosciences*, **2013**, 4(8):WMC004358.

509. **Karakuş E**. Alzheimerlı Hastalarda Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerle Periodontal Durumlarının Değerlendirilmesi. Diş Hekimliği Uzmanlık Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Aydın, **2021**.

510. **Yasutake C, Kuroda K, Yanagawa T, Okamura T, Yoneda HJEaop, et al.** Serum BDNF, TNF-α and IL-1β levels in dementia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, **2006**, 256(7): 402-6.

511. **Lanzrein A-S, Johnston CM, Perry VH, Jobst KA, King EM, et al.** Longitudinal study of inflammatory factors in serum, cerebrospinal fluid, and brain tissue in Alzheimer disease: interleukin-1beta, interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist, tumor necrosis factor-alpha, the soluble tumor necrosis factor receptors I and II, and alpha1-antichymotrypsin. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, **1998**, 12(3): 215-27.

512. **De Luigi A, Fragiacomo C, Lucca U, Quadri P, Tettamanti M, et al.** Inflammatory markers in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Mec Ageing Dev*, **2001**, 122(16): 1985-95.

513. **Torres KC, Lima GS, Fiamoncini CM, Rezende VB, Pereira PA, et al.** Increased frequency of cluster of differentiation 14 (CD14+) monocytes expressing interleukin 1 beta (IL-1β) in Alzheimer's disease patients and intermediate levels in late-onset depression patients. *Int J Geriatr Psychiatry*, **2014**, 29(2): 137-43.

514. **Zuliani G, Cavalieri M, Galvani M, Passaro A, Munari M, et al.** Markers of endothelial dysfunction in older subjects with late onset Alzheimer's disease or vascular dementia. *J Neurol Sci*, **2008**, 272(1-2): 164-70.

515. **Forlenza OV, Diniz BS, Talib LL, Mendonça VA, Ojopi EB, et al.** Increased serum IL-1β level in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **2009**, 28(6): 507-12.

516. **Chang Y-T, Chang W-N, Tsai N-W, Huang C-C, Kung C-T, et al.** The Roles of Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *BioMed Research International*, **2014**, 2014: 182303.

517. **Hemmati-Dinarvand M, Taher-Aghdam A-A, Mota A, Vahed SZ, Samadi N**. Dysregulation of serum NADPH oxidase1 and ferritin levels provides insights into diagnosis of Parkinson's disease. *Clin Biochem*, **2017**, 50(18): 1087-92.

518. **Burton GJ, Jauniaux E** . Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, **2011**, 25(3): 287-99.

519. **Ling MR, Chapple IL, Matthews JB**. Neutrophil superoxide release and plasma C-reactive protein levels pre-and post-periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, **2016**, 43(8): 652-8.

520. **Konopka T, Król K, Kopeć W, Gerber H**. Total antioxidant status and 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine levels in gingival and peripheral blood of periodontitis patients. *Arch Immunol Ther Exp*, **2007**, 55(6): 417-25.

521. **Tripathi, Vivek, et al.** Assessment of Lipid Peroxidation Levels and Total Antioxidant Status in Chronic and Aggressive Periodontitis Patients: An in vivo Study. *J Contemp Dent*, **2018,** 19(3): 287-91.

522. **Bansal N, Gupta ND, Bey A, Sharma VK, Gupta N et al.** Impact of nonsurgical periodontal therapy on total antioxidant capacity in chronic periodontitis patients. *J Indian Soc Periodontol*, **2017**, 21(4): 291-7.

523. **Ahmed E, Shaker OG, Yussif N, Ghalwash DM**. Effect of Locally Delivered Melatonin as an Adjunct to Nonsurgical Therapy on GCF Antioxidant Capacity and MMP-9 in Stage II Periodontitis Patients: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Dent*, **2021**, 2021: e8846107.

524. **Rusminah N, Rusyanti Y, Susanto A, Rini TC.** The Effect of Green Betle Leaf Gel (Piper Betle Leaf) to Total Antioxidant Capacity (TAC) Level after Scaling and Root Planing (SRP) Treatment. In: *Key Engineering Materials*. vol. 829: Trans Tech Publ, **2020** 200: 220-25.

525. **Becerik S, Öztürk VÖ, Celec P, Kamodyova N, Atilla G, et al.** Gingival crevicular fluid and plasma oxidative stress markers and TGM-2 levels in chronic periodontitis. *Arch Oral Biol*, **2017**, 83: 47-54.

526. **Toker H, Akpinar A, Aydin H, Poyraz O**. Influence of smoking on interleukin-1beta level, oxidant status and antioxidant status in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients before and after periodontal treatment. *J Periodontal Res*, **2012**, 47(5): 572-577.

527. **Lutfioglu M, Sakallioglu U, Sakallioglu EE, Ozden FO, Urkmez SS, et al.** Effects of smoking on the gingival crevicular fluid levels of interleukin-17A, interleukin-17E, and oxidative stress following periodontal treatment process. *J Periodontal Res*, **2021**, 56(2): 388-96.

528. **Kim S-C, Kim O-S, Kim O-J, Kim Y-J, Chung H, et al.** Antioxidant profile of whole saliva after scaling and root planing in periodontal disease. *J Periodontol Implant Sci*, **2010**, 40(4): 164-71.

529. **Chapple I, Mason G, Garner I, Matthews J, Thorpe G, et al.** Enhanced chemiluminescent assay for measuring the total antioxidant capacity of serum, saliva and crevicular fluid. *Ann Clin Biochem*, **1997**, 34(4): 412-21.

530. **Moore S, Calder KA, Miller NJ, Rice-Evans CA**. Antioxidant activity of saliva and periodontal disease. *Free Radic Res*, **1994**, 21(6): 417-25.

531. **Nisha S, Bettahalli Shivamallu A, Prashant A, Yadav MK, Gujjari SK, et al.** Role of nonsurgical periodontal therapy on leptin levels and total antioxidant capacity in chronic generalised periodontitis patients - A clinical trial. *J Oral Biol Craniofac Res*, **2022**, 12(1): 68-73.

532. **Guidi I, Galimberti D, Lonati S, Novembrino C, Bamonti F, et al.** Oxidative imbalance in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, **2006**, 27(2): 262-69.

533. **Zhu X, Raina AK, Lee H-g, Casadesus G, Smith MA, et al.** Oxidative stress signalling in Alzheimer's disease. *Brain Res*, **2004**, 1000(1-2): 32-9.

534. **Puertas M, Martinez-Martos J, Cobo M, Carrera M, Mayas M, et al.** Plasma oxidative stress parameters in men and women with early stage Alzheimer type dementia. *Exp Gerontol*, **2012**, 47(8): 625-30.

535. **Padurariu M, Ciobica A, Hritcu L, Stoica B, Bild W, et al.** Changes of some oxidative stress markers in the serum of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, **2010**, 469(1): 6-10.

536. **Markesbery WR, Carney JM**. Oxidative alterations in Alzheimer's disease. *Brain Pathol*, **1999**, 9(1): 133-146.

537. **Aldred S, Bennett S, Mecocci P**. Increased low-density lipoprotein oxidation, but not total plasma protein oxidation, in Alzheimer's disease. *Clin Biochem*, **2010**, 43(3): 267-71.

538. **Sekler A, Jiménez JM, Rojo L, Pastene E, Fuentes P, et al.** Cognitive impairment and Alzheimer's disease: Links with oxidative stress and cholesterol metabolism. *Neuropsychiatr Dis Treat*, **2008**, 4(4): 715.

539. **Hasanzadeh Z, Nourazarian A, Nikanfar M, Laghousi D, Vatankhah AM, et al.** Evaluation of the Serum Dkk-1, Tenascin-C, Oxidative Stress Markers Levels and Wnt Signaling Pathway Genes Expression in Patients with Alzheimer's Disease. *J Mol Neurosci*, **2021**, 71(4): 879-887.

540. **Choromańska M, Klimiuk A, Kostecka-Sochoń P, Wilczyńska K, Kwiatkowski M, et al.** Antioxidant defence, oxidative stress and oxidative damage in saliva, plasma and erythrocytes of dementia patients. Can salivary AGE be a marker of dementia? *Int J Mol Sci*, **2017**, 18(10): 2205-21.

541. **Kose O, Altin A, Kurt Bayrakdar S, Bostan SA, Mercantepe T, et al.** Influences of periodontitis on hippocampal inflammation, oxidative stress, and apoptosis in rats. *J Periodontal Res*, **2021**, 56(6): 1154-1162.

542. **Socha K, Klimiuk K, Naliwajko SK, Soroczyńska J, Puścion-Jakubik A, et al.** Dietary Habits, Selenium, Copper, Zinc and Total Antioxidant Status in Serum in Relation to Cognitive Functions of Patients with Alzheimer's Disease. *Nutrients*, **2021**, 13(2): 287-301.

543. **Migliore L, Coppedè F, Mutagenesis E**. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutat Res*, **2009**, 674(1-2): 73-84.

544. **Zalewska A, Klimiuk A, Zieba S, Wnorowska O, Rusak M, et al.** Salivary gland dysfunction and salivary redox imbalance in patients with Alzheimer's disease. *Sci Rep*, **2021**, 11(1): 23904.

545. **Kose O, Altin A, Kurt Bayrakdar S, Bostan SA, Mercantepe T, et al.** Influences of periodontitis on hippocampal inflammation, oxidative stress, and apoptosis in rats. *J Periodontol Res*, **2021**, 56(6): 1154-62.

EKLER

EK-1

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ ETİK KURULU
Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu

Araştırmanın Konusu : Kronik periodontitis ile Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkide salya ve serum enflamatuvar ve oksidatif belirteçlerin rolü Araştırmanın Amacı: Kronik periodontitis ile Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkide salya ve serum enflamatuvar ve oksidatif belirteçlerin rolünün değerlendirilmesi Araştırmaya Katılma Süresi: Örnek alım süresince Araştırmaya Katılacak Yaklaşık Gönüllü Sayısı: 100

Sayın Gönüllü;

'Kronik periodontitis ile Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkide salya ve serum enflamatuvar ve oksidatif belirteçlerin rolü' başlıklı uzmanlık tezi projemize örnek sağlamak amacıyla sizden rızanızla anket doldurmanız istenmekte olup diş ve dişetinizin sağlık durumunu değerlendirmek için ağrı/sızı içermeyen detaylı periodontal ölçümleriniz yapılması, kan ve tükürük örneklerinizin alınması talep edilmektedir. Tükürük örneklerinizi 10 dk süresince bardak içerisinde biriktirmeniz istenecek ve 2 tüp kan örneği sorumlu klinik hemşire tarafından alınacaktır. Dişeti hastalığınızın durumuna göre eğer gerekli ise rutin periodontal tedaviniz uzman hekim tarafından yapılacaktır.

Beklenmeyen bir etki görüldüğünde uzman hekim tarafından müdahale edilecektir.

Çalışmaya gönüllü olmanız durumunda size herhangi bir ücret ödenmeyecek veya sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.

Çalışmaya katılmak istememeniz durumunda veya çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan çıkmak istemeniz durumunda tedavinizde bir değişiklik olmayacaktır.

Sağlayacağınız katkı için teşekkür eder, acil şifalar dilerim.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza
Bilgi Verebilecek Kişi:	
VELİ, VASİ VEYA VEKİL (18 yaşından küçük olanlar için)	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza:
Yakınlığı:	
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı: Arş.Gör.Elmas Ece YALÇINOĞLU Adresi: MKÜ Diş Hek. Fak. Periodontoloji AD.	Telefon : (0 326)2455060 Faks : (0) İmza
GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKININ BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ:	
Adı Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Esra S. KEMER DOĞAN Adresi: MKÜ Diş Hek. Fak. Periodontoloji AD.	Telefon : (0 326)2455060 Faks : (0) İmza
TANIK:	
Adı Soyadı: Görevi Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza

EK-2

Ad Soyadı: **Tarih:**
TC no: **Tel:**
Dosya No:
Hasta No:

---

1. **Cinsiyet: (K) (E)**
2. **Yaş: …….**
3. **Boy: ……..**
4. **Kilo: ……..**
5. **Tansiyon: …….**
6. **Eğitim Düzeyi:**
   a. Yok b. İlköğretim c. Lise d. Üniversite e. Lisansüstü
7. **Meslek ……**
8. **Gelir düzeyi (toplam hane geliri aylık)**
   a. Asgari ücret ve altı b. 2300-3200 TL c. 3200-4800 TL d. 4800'den fazla
9. **Medeni Durum**
   a. Bekar b. Evli c. Boşanmış d. Vefat nedeniyle eş kaybı
10. **Çocuk var ise sayısı ……..**
11. **Sistemik Problem ve Kullanılan ilaçlar:**
12. **Sigara kullanımı (adet/süre):……**
13. **Diş hekimine gitme sıklığı**
    a. 6 ayda 1 defa b. Senede 1 c. Herhangi bir şikayetim olduğu zaman d. Hiç
14. **Dişlerinizi ne kadar sıklıkla fırçalıyorsunuz?**
    a. Günde 2-3 b. Günde 1 c. Haftada 2-3 d. Aklıma geldikçe e. Hiç
15. **Fırçalama haricinde diş temizliği için aşağıdakilerden hangilerini kullanıyorsunuz**
    a. Var b. Yok
16. **Salya Hacmi (ml/dk):**

EK-3

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik periodontitis ve Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkide serum ve salya enflamatuar ve oksidatif belirteçlerin değerlendirilmesi
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	**2020/42**

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	04/03/2020-43	1	Türkçe ✓ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe ✓ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU		1	Türkçe ✓ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
		☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 03	**Tarih: 05/03/2020**
	KARAR 03- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Dr.Öğr.Üyesi Esra Sinem Kemer DOĞAN'ın (Arş.Gör.Dr. Elmas Ece YALÇINOĞLU'nun uzmanlık tezi) "Kronik periodontitis ve Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkide serum ve salya enflamatuar ve oksidatif belirteçlerin değerlendirilmesi" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın finans kaynağı olarak gösterilen, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (BAP) çalışmanın maddi olarak desteklendiğine dair alınan belgelerin Kurulumuza ulaştıktan sonra Çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ÖZGEÇMİŞ