

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

ALZHEİMERLİ HASTALARDA KLİNİK VE
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE PERİODONTAL
DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Diş Hekimi

Ezgi KARAKUŞ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. V. Özgen ÖZTÜRK

AYDIN-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her ihtiyaç duyduğumda yanımda olan, iyi niyetini, sabrını ve desteğini esirgemeyen, verdiği akademik destek ve meslek sevgisinin yanında her anlamda bana örnek olan ve her zaman bana inandığını hissettiğim değerli canım danışman hocam Sayın Doç. Dr. V.Özgen Öztürk'e,

Uzmanlık eğitimim sırasında bana destek olan Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nin başta Periodontoloji AD olmak üzere tüm akademisyen kadrosuna

Çalışma zamanlarımızı kolaylaştıran ve her zaman güler yüzleri ile keyifli hale getiren bölümümüz hemşiresi, sekreter ve personeline,

Uzmanlık eğitim süresince ihtiyacım olan her an bilgi ve düşüncelerine başvurduğum, klinik deneyimlerinden faydalandığım motivasyonu ve enerjisi sayesinde her seferinde mesleğimi keyiflendiren değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Esra Talay'a

Tezimin istatistik çalışmalarında yardımlarını benden esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Timur Köse'ye,

Çalışma sayesinde tanıdığım ve tezime destek olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Şair'e,

Tezimin laboratuvar incelemesinde bana yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Nagihan Bostancı'ya,

Varlıklarıyla uzmanlık hayatıma neşe katan, her an yanımda olduklarını bildiğim, zor zamanlarımı kolaylaştıran ve dostlukları benim için çok kıymetli olan değerli canım arkadaşlarım Uzm. Dt. Can Özden ve Uzm. Dt. Gözde Cesur'a,

Tez sürecimin her aşamasında yardımını ve desteğini esirgemeyen, tanımaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum diğer tüm asistan arkadaşlarıma ve öğrenci arkadaşlarıma,

Bana sevgisini ve desteğini her zaman hissettiren sevgili Dr. Dt. Özgün Günay'a,

Hayatım boyunca aldığım her kararda bana duydukları güveni hissettiren ve koşulsuz destekleyen, en büyük emeğin sahibi, teşekkürlerin yetersiz kalacağı, varlıklarına her gün şükrettiğim canım annem Nurcan Karakuş, canım babam Ali Karakuş, canım ablam Fatma Kara ve canım eniştem Okan Kara'ya ve tabiki hayatıma renk getiren kalbimi ısıtan yeğenim Alin'e

Tüm kalbimle sonsuz teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
RESİMLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Alzheimer Hastalığı.....	3
2.1.1. Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi	4
2.1.2. Alzheimer Hastalığının Genetiği	5
2.1.3. Alzheimer Hastalığının Etiyolojisi	6
2.1.4. Alzheimer Hastalığının Risk Faktörleri.....	6
2.1.5. Alzheimer Hastalığının Epidemiyolojisi	7
2.1.6. Alzheimer Hastalığında Tanı.....	7
2.1.7. Alzheimer Hastalığının Evreleri.....	8
2.1.8. Alzheimer Hastalığında Tedavi Yaklaşımları	9
2.2. Periodontal Hastalıklar	9
2.2.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	11
2.2.2. Periodontal Sağlık	12
2.2.3. Gingivitis	13
2.2.4. Periodontitis.....	14
2.2.4.1. Periodontitis Evreleri.....	15
2.2.5. Periodontal Hastalığın Patogenezi.....	17
2.3. Alzheimer Hastalığı ve Periodontal Hastalık İlişkisi	18
2.3.1. Alzheimer Hastalığının Periodontal Hastalık Üzerine Etkileri	19
2.3.1. Periodontal Hastalığın Alzheimer Hastalığı Üzerine Etkileri	19
2.4. Sitokinler	20
2.4.1. IL-1	22

2.4.1.1. IL-1 β	22
2.4.1.2. TREM-1.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hasta Seçimi.....	28
3.2. Çalışma Grupları	28
3.3. Çalışma Planı.....	29
3.4. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE)	29
3.5. Klinik İndeks Ölçüm ve Testler.....	29
3.5.1. Sondalamada Cep Derinliği.....	30
3.5.2. Klinik Ataşman Kaybı.....	30
3.5.3. Plak İndeksi	30
3.5.4. Papil Kanama İndeksi.....	31
3.6. Tükürük Örneklerinin Toplanması	31
3.7. Kan Örneklerinin Toplanması	32
3.8. Biyokimyasal İşlemler.....	33
3.8.1. Serum ve Tükürük TREM-1 Seviyelerinin Belirlenmesi	34
3.8.2. Serum ve Tükürük IL-1 β Seviyelerinin Belirlenmesi	35
3.9. İstatistiksel Değerlendirme	36
4. BULGULAR	38
4.1. Sosyo- demografik Veriler	38
4.2. Klinik Veriler.....	40
4.2.1. Diş Sayısı.....	40
4.2.2. Periodontal Durum	44
4.3. Biyokimyasal Veriler.....	46
4.4. Klinik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonu	50
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
KAYNAKLAR.....	65
EKLER	78
Ek 1. Etik Kurul Toplantı Kararı	78
Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	79
Ek 3. Olgu Rapor Formu	83
Ek 4. Standardize Mini Mental Test.....	84
ÖZGEÇMİŞ.....	85

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
°C	: Santigrat derece
AH	: Alzheimer Hastalığı
ApoEε4	: ApolipoproteinE epsilon4
APP	: Amiloid Prekürsor Protein
Aβ	: Amiloid beta
BACE1	: <i>Beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1</i>
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CLIA	: Kemiluminesans İmmunoassay
CRP	: C reaktif protein
dk	: Dakika
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
G.İ.	: Gingival İndeks
ICAM-1	: Hücre içi Adhezyon Molekülü-1
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IL-1R	: IL-1 reseptör
ITAM	: İmmunoreseptör Tirozin-Bağımlı Aktivator Protein
K.A.K	: Klinik Ataşman Kaybı
kDa	: Kilodalton
LPS	: Lipopolisakkarit
MAP	: Mikrotübül İlişkili Protein
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MMSE	: Mini Mental Durum Değerlendirme
NFκB	: Nükleer Faktör kappa B
NFY	: Nörofibriler Yumak
ng	: Nanogram

NGS	: Normal Goat Serum
nm	: Nanometre
OCL	: Osteoklast
OCP	: Osteoklast Prekürsör
Ort	: Aritmetik ortalama
P.İ.	: Plak İndeks
PAF	: Trombosit Aktive edici Faktör
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
pg	: Pikogram
PKİ	: Papil Kanama İndeksi
RIA	: Radyoimmün test
rpm	: <i>Round per minute</i>
RT-PZR	: Gerçek Zamanlı Polimerize Zincir Reaksiyonu S.D.: Sondalama Derinliği
S.K.	: Sondalamada Kanama
SP	: Senil Plak
SPSS	: <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SS	: Standart sapma
Th	: Yardımcı T hücre
TLR	: Toll benzeri reseptör
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TNFR	: TNF reseptör
t-PA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TREM	: Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells,
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
TX-A2	: Tromboksan-A2
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
μl	: Mikrolitre

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Tükürüğün hokkada toplanması.....	32
Resim 2. a-f Santrifüj öncesi ve serum elde edilmesi aşamaları.....	33
Resim 3. Alzheimer grubuna ait bir hastanın a. ağız içi klinik, b. radyografik görüntüsü ...	40
Resim 4. Kontrol grubuna ait bir hastanın a. ağız içi klinik, b. radyografik görüntüsü.....	40



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının sosyo-demografik verilerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 2. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının sistemik hastalıklarının karşılaştırılması.....	39
Tablo 3. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının diş sayılarına göre karşılaştırılması.....	41
Tablo 4. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının total diş sayısı, tek köklü diş sayısı ve çok köklü diş sayılarına göre karşılaştırılması.....	42
Tablo 5. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının tek köklü diş sayısına göre karşılaştırılması.....	43
Tablo 6. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının çok köklü diş sayısına göre karşılaştırılması.....	43
Tablo 7. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının periodontal parametrelerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 8. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının serum TREM-1 seviyesinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 9. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının serum IL-1 β seviyesinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 10. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının tükürük TREM-1/ total protein seviyesinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 11. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının tükürük total protein seviyesinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 12. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının tükürük IL-1 β / total protein seviyesinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 13. Alzheimer hastalarının klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonu	51

ÖZET

ALZHEİMERLİ HASTALARDA KLİNİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE PERİODONTAL DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Karakuş E. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Uzmanlık Tezi, Aydın, 2020**

Amaç: Periodontal hastalık nedeniyle sistemik enflamatuvar moleküllerdeki artış beyindeki enflamasyonu etkileyerek Alzheimer hastalığına katkıda bulunabilir. Salgılanan proenflamatuvar sitokinler Alzheimer hastalığının patolojik bulgusu olan amiloid beta üretimi, agregasyonu ve toksisitesi ile sonuçlanmaktadır. Bu kesitsel çalışmada Alzheimer hastalığı ve periodontal hastalık için, Alzheimerlı hastalarda periodontal durumun klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 30 Alzheimer hastası ve benzer yaşta 31 sistemik sağlıklı kontrol hastası çalışmamıza dahil edildi. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının periodontal parametreleri kaydedildi. Hastalardan kan ve tükürük örneği alındı. Serum ve tükürük IL-1 β ve TREM-1 seviyeleri ELISA teknolojileri kullanılarak analiz edildi. Veriler parametrik ve non-parametrik yöntemler ile değerlendirildi.

Bulgular: Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının periodontal durum parametreleri benzer bulundu ($p<0,05$). Total diş sayıları, tek köklü ve çok köklü diş sayıları Alzheimer ve kontrol grubu hastalarında benzer bulundu ($p<0,05$). Alzheimer ve kontrol grubu hastaları yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni hal ve yıllık gelir açısından benzer bulundu ($p<0,05$). Sondalamada cep derinliği ile KAK, Pİ ve PKİ arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. KAK ile sondalamada cep derinliği ve Pİ arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Plak indeksi ile sondalamada cep derinliği, KAK ve PKİ pozitif korelasyon gösterdi. PKİ ile sondalamada cep derinliği ve Pİ arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Tükürük TREM-1/total protein seviyesinin ile tükürük IL-1 β /total protein arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının serum ve tükürük IL-1 β ve TREM-1 seviyeleri benzer bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Bu alışma Alzheimer hastalığı ile tükürük IL-1 β ve TREM-1 seviyesi arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır. Periodontal hastalık ile Alzheimer hastalığı arasında ilişkinin açıklanması için geniş popölasyonda ve farklı enflamatuvar molekülerle yapılacak çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Periodontal hastalık, Alzheimer hastalığı, interlökin, TREM



ABSTRACT

EVALUATION OF PERIODONTAL STATES IN ALZHEIMER PATIENTS WITH CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS

**Karakuş E. Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Dentistry, Periodontology
Master Thesis, Aydın, 2020**

Aim: The increase in systemic inflammatory molecules due to periodontal disease may affect inflammation in the brain and contribute to Alzheimer's disease. Secreted proinflammatory cytokines result in amyloid beta production, aggregation and toxicity, which is the pathological finding of Alzheimer's disease. In this cross-sectional study, clinical and biochemical evaluation of periodontal status in Alzheimer's patients was aimed for Alzheimer's disease and periodontal disease.

Material and methods: 30 Alzheimer's patients and 31 systemic healthy control patients of similar age were included in our study. Periodontal parameters of Alzheimer's and control group patients were recorded. Blood and saliva samples were taken from the patients. Serum and saliva IL-1 β and TREM-1 levels were analyzed using ELISA technologies. The data were evaluated by parametric and non-parametric methods.

Results: Periodontal status parameters of Alzheimer's and control group patients were similar ($p < 0,05$). Total tooth numbers, single root and multi root teeth were similar in Alzheimer's and control group patients ($p < 0,05$). Alzheimer's and control group patients were similar in terms of age, gender, education level, marital status, and annual income ($p < 0,05$). A positive correlation was observed between CAL, PI and PBI with PD. A positive correlation was found between probing depth and PI with CAL. A positive correlation was observed between probing depth, CAL and PBI with PI. A positive correlation was observed between probing depth and PI with PBI. A positive correlation was observed between saliva TREM-1/ total protein level and saliva IL-1 β / total protein. Serum and saliva IL-1 β and TREM-1 levels of Alzheimer's and control group patients were similar ($p < 0,05$).

Conclusion: This is the first study to show the relationship between Alzheimer's disease and saliva IL-1 β and TREM-1 levels. In order to explain the relationship between

periodontal disease and Alzheimer's disease, studies with large populations and different inflammatory molecules are also needed.

Keywords: Periodontal disease, Alzheimer's disease, interleukin, TREM



1. GİRİŞ

Santral sinir sisteminin progresif nörodejeneratif bir hastalığı olan demans; öğrenme, bellek, dil, kişilik ve oryantasyon gibi mental fonksiyonların bozulması ile karakterizedir. Alzheimer hastalığı tüm demans olgularının %50-80'ini oluşturmaktadır (43, 122). Geri dönüşümsüz doku yıkımı ile karakterize periodontal hastalık; dişi çevreleyen periodontal ligament, alveol kemik ve diş etini etkileyen, periodontal cep formasyonu ve alveoler kemik rezorpsiyonu gösteren enflamatuvar bir hastalıktır (22).

Periodontal hastalıkların primer etkeni mikrobiyal dental plak ve periodontal bakterilere karşı salgılanan sitokinler artmış sistemik proenflamatuvar durum ile ilişkilidir (31, 36). Vücutta herhangi bir nedenle yükselmiş serum proenflamatuvar sitokinler Alzheimer hastalarında kognitif gerilemenin artışı ile ilişkili bulunmuştur (43). Periodontitis varlığındaki periodontal enflamasyonla ilişkili olarak lökositler ve monositler enflamatuvar alana göç eder ve aktive olan makrofajlardan immün ve enflamatuvar cevaba ait mediatörler salgılanmaktadır (57). Salgılanan proenflamatuvar moleküller Alzheimer hastalığının patolojik bulgusu olan amiloid beta akümüülasyonuna etki edebilmektedir (39).

Periodontal hastalığın prevalansı ve şiddeti yaş ile artmaktadır bununla birlikte Alzheimer hastalığının görülme sıklığı da yaş ile artmaktadır (43). Alzheimer hastalarında plak kontrolü yetersiz yapılmaktadır, hastalığın ilerlemesi ile birlikte de oral hijyen yetersizliği daha da şiddetlenmektedir (41, 42).

Konak savunmasının incelenmesinde pro ve antienflamatuvar sitokinlerin serum seviyeleri değerlendirilir ayrıca sitokinler, periodontitis hastalarının sistemik enflamatuvar durumunu belirlemek içinde tercih edilebilmektedir (33, 34). Enflamasyon sırasında uyaranlara cevap olarak ortaya çıkan IL-1 β 'nın hem Alzheimer hastalığındaki nöroenflamasyonda hem de periodontal hastalıklarda yükselen değerleri tespit edilmiştir (38, 45, 47, 88, 92, 93, 122).

Alzheimer ve nörolojik olarak sağlıklı kontrol grupları arasında serum IL-1 β seviyeleri bakımından anlamlı fark saptanmamış çalışmalar da mevcuttur (96, 97). Periodontitis varlığında serum IL-1 β seviyesinin yükseldiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (98, 99). Tükürük IL-1 β seviyesini periodontitisi olan bireylerde periodontitisi olmayan bireylere göre daha yüksek bulan çalışmalar mevcuttur (100, 101). Yapılan çalışmalarda enflamasyon sırasında TREM-1 değerlerinin Alzheimer hastalarında

ve periodontal hastalıklarda artış gösterdiği ifade edilmiştir (49, 50, 54, 55, 57). *P. gingivalis*'in nötrofiller ve monositlerde TREM-1 üretimini uyararak proinflamatuvar sitokinlerin daha fazla salınmasıyla periodontal doku yıkımına katkıda bulunabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (55, 107, 111, 112). Literatürde TREM-1'in Alzheimer hastalığını şiddetlendirdiği, patogeneze ve ilerlemesine etki ettiği ve Alzheimer hastalarının serumunda TREM-1'in artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (51, 102, 104, 105). Ancak in vitro bir çalışmada ise TREM-1'in Alzheimer hastalığının nöropatolojisini iyileştirerek hastalığın ilerlemesinde koruyucu rol oynadığı da bildirilmiştir (60).

Periodontal ve Alzheimer hastalıkları arasındaki ilişkiye dair yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Literatürde Alzheimer hastalarının tükürük TREM-1 ve IL-1 β seviyelerine ilişkin bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümü'nden Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümü'ne yönlendirilen Alzheimer hastalarının ve benzer yaşa, periodontal duruma sahip sistemik sağlıklı grubu oluşturan hastaların periodontal durumlarının değerlendirilmesi, serum ve tükürük IL-1 β , TREM-1 seviyelerinin karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

Demans davranışsal, zihinsel, duygusal bozulmayla karakterize kişinin günlük aktivitelerini etkileyen hafıza ve diğer düşünme becerilerinde azalma ile ilgili semptomlar göstererek nörodejenerasyon sonucunda ortaya çıkan bir klinik tablodur (26). Latince 'mens' kelimesi zihin anlamına gelir, demans (demens) kelimesi ise zihin, hafıza yitimi anlamında kullanılmaktadır. Alman psikiyatristi ve nöropatologu olan Alois Alzheimer (14 Haziran 1864- 19 Aralık 1915) ilk kez "presenil dementia" vakasını yayınlamıştır. Daha sonra bu hastalık ünlü psikiyatrist Emil Kraepelin tarafından "Alzheimer hastalığı" olarak tanımlanmıştır. Alois Alzheimer Frankfurt'ta çalışırken kısa süreli hafıza kaybı ve davranış bozukluğu gösteren 51 yaşındaki Auguste D (Deter) ile karşılaşmıştır. Alois, Nisan 1906'da Deter ölünce Alzheimer hastanın dosyasını ve otopsi için beyinini Münih'e, halen çalıştığı Kraepelin'in laboratuvarına getirtmiştir. Burada yeni boyama teknikleri ile hastanın beyinde amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar olduğu gösterilmiştir. Kasım 1906'da ilk kez hastalığın klinik semptomlarına patolojiside eklenerek kongrede sunmuştur (123).

Alzheimer hastalığı (AH) da en sık demans nedeni olup yakın bellek bozukluğuyla başlayan hastalığın ilerlemesi ile birlikte lisan, uzaysal fonksiyonlar, dikkat ve yürütücü işlevler, kognitif fonksiyon bozuklukları ile günlük yaşam aktivitelerinde bozukluklar, bilişsel zayıflığa belirgin davranış değişikliklerinin ve psikiyatrik belirtilerin eşlik ettiği depresyon, anksiyete, apati, yalnız kalma fobisi, amaçsız dolaşmalar, ajitasyon, saldırganlık, varsanılar, sanrılar ve uyku düzensizliklerinin eşlik ettiği ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır (43, 121, 122). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2015 yılı verilerine göre, dünyada 47.5 milyon demanslı hasta bulunmakta ve buna her yıl 7.7 milyon yeni hasta eklenmektedir. Bu sayının 2030 yılında 76 milyonu, ve 2050 yılında ise 135 milyonu bulması beklenmekte olup dünya genelinde demansın toplam maliyeti ise 2015 yılında 818 milyon dolara yaklaşmakta iken 2030 yılında ise hastalık maliyetinin 2 trilyon dolara ulaşması öngörülmektedir (26).

2.1.1. Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi

Sağlıklı bir kişinin beyinde yaklaşık 100 milyar nöron ve yaklaşık 100 trilyon sinaps bulunmaktadır. Nöron-sinaps düzgün işleyişi sinyallerin beyin devreleri üzerinden hızla akımına izin vererek anılar, düşünceler, duyular, duygular, hareketler ve becerilerin temelini oluşturur. AH gelişiminin patogenezinin sorumlu olduğuna inanılan beta amiloid proteinin nöronların dışında birikimi (senil plaklar-SP) ve nöronların içinde tau proteininin anormal formunun birikimi (nörofibriler yumaklar-NFY) ile sinaps nöron işleyişini bozarak etki ettiği düşünülmektedir (13). Alzheimer hastalığının gelişimde altta yatan patolojik süreç genellikle aktive mikrogliyal ve astrositik hücreler ile çevrili NFY'ler ve SP'ler zemininde şekillenmektedir (14). Transmembran protein olan amiloid prekürsör proteinin (APP) metabolizma ürünü amiloid beta ($A\beta$) senil plakların ana bileşenini oluşturur. Sinapslarda nöronlar arası iletişimi engelleyen amiloid beta birikiminin hücre ölümüne neden olduğunu düşünülmektedir. 19. kromozomda kodlanan ve işlevi tam olarak anlaşılamamış bir transmembran protein olan APP'nin metabolizma ürünü olarak oluşan $A\beta$; 40-42 aminoasitten oluşan bir proteindir (15, 16, 17). Membran içinde seyreden 28 aminoasitlik bölümü ve hücre dışı amino ucu olan APP'nin de bütün transmembran proteinlerde olduğu gibi hücre içi karboksi ucu bulunmaktadır. APP'nin membran içi 28 aminoasitlik bölgesini de içeren bir parça $A\beta$ ' yı oluşturmaktadır. Bir çok proteolitik enzimlerle birlikte APP kesilerek metabolize edilmektedir. Bu enzimlere α , β ve γ sekretaz adları verilmiştir. α -sekretaz APP'yi $A\beta$ 'nin yaklaşık olarak ortasından kesmekte sonuç olarakta çözülebilir $A\beta$ yerine APP ya da sAPP adı verilen ekstraselüler yeni protein meydana gelmektedir. Bu molekülün hücre kültürlerinde nöronlar üzerine nörotrofik olumlu etkileri gösterilmiştir. Fakat, diğer iki enzim (β ve γ - sekretazlar), APP'yi amino ucundan (β -sekretaz) veya karboksi ucundan (γ -sekretaz) kesmekte ve ürün olarak $A\beta$ oluşmaktadır. 40 veya 42 aminoasit uzunluğunda ortaya çıkan $A\beta$ 'lerden, 42 aminoasitlik form daha fazla amiloidojenik olup ilk çökendir (15, 43) Takiben amiloid beta diffüz plaklar halinde agregre olmakta ve bunlar yoğun nöritik plaklara dönüşmektedir. Kognitif azalma ile erken demansı olan hastaların beyin dokularında $A\beta_{42}$ ve $A\beta$ oligomerleri orantılı olarak artmış bulunmaktadır (16).

Hiperfosforile 'tau' proteini NFY'lerin temel bileşenini oluşturmaktadır. Tau, 17. kromozom tarafından kodlanan mikrotübül ilişkili proteinler (MAP) ailesinden bir proteindir. Mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal transportta önemli rol almaktadır (18). Tau fonksiyonu kinazlar ve fosfatazlar tarafından

fosforilasyon/defosforilasyon ile düzenlenir. NFY sonunda hücre iskeletinin bütünlüğünü ve aksonal transportu bozarak hücre ölümüne neden olur. AH'deki kognitif kötüleşmenin ciddiyeti amiloid depozisyonundan ziyade NFY miktarı ile artmaktadır (18, 19). Normal yaşlılık sürecinde limbik (entorhinal ve hippocampal) NFY sayısı ile kronolojik yaş arasında korelasyon gösterilmiştir. AH'de demans ağırlığı ve süresiyle paralel biçimde NFY'ler entorhinal korteksten önce paralimbik alanlara, sonra heteromodal neokortikal alanlara yayılırlar. Patolojik olarak NFY'lerin bu bölgesel yayılımı ise klinik olarak normal yaşlanma, hafif kognitif bozukluk, hafif ve ağır demans evrelerine karşılık gelmektedir (15, 18).

2.1.2. Alzheimer Hastalığının Genetiği

AH'de genetik faktörler büyük oranda hastalığın gelişimi için çevresel faktörlere bir yatkınlık zemini yaratacak şekilde birer risk faktörü niteliğindedirler. AH' nın gelişiminde çevresel faktörler ve genetik faktörlerin birlikte etkileşimi bulunmaktadır. Alzheimer hastaların yalnız %5'ini oluşturan daha seyrek görülen erken başlangıçlı vakalar çoğunlukla tek gene bağlı otozomal dominant geçişe sahip olup geç başlangıçlı vakalar tek gen yerine birçok genin küçük oranlarda katkısı ile çevresel faktörlerinde etkisiyle gerçekleşen kompleks bir yapıya sahiptir (5, 43). Heterojenite gösteren polijenik/multiallelik bir hastalık olan AH, birden fazla kromozomdaki gen lokuslarının çok sayıda farklı mutasyonları ile ortaya çıkmaktadır. 3 ayrı genin otozomal dominant geçişten sorumlu olduğu bulunmuştur. Bunlar 1. kromozomdaki presenilin 2 geni 14. kromozomdaki presenilin 1 geni ve 21. kromozomdaki amiloid prekürsör protein geni olarak sıralanabilmektedir (5, 6). Transmembran protein olan bu 3 proteinin normal işlevleri çok iyi bilinmemektedir. Nöronal plastisitede rol oynadıkları yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Bu tür kişilerde, hastalık belirtileri 65 yaşından önce geliştirme eğilimindedir. AH vakalarının büyük çoğunluğu geç başlangıçlıdır (43). Başlangıç yaşı 20'li yaşlara kadar inebilen otozomal dominant AH tipik olarak erken başlangıçlıdır. Sporadik AH'de ise risk faktörleri olarak 19. kromozom da ApoE geni belirlenmiş olup sporadik geç başlangıçlı AH'liler için bugün tutarlı olarak ilişkilendirilen tek gen ApoE'dir. Kolesterolün taşınmasında rol oynayan bir enzim olan ApoE4 tarafından sağlanan AH için yüksek risk, kadınlarda daha da fazladır(1, 5, 7).

2.1.3. Alzheimer Hastalığının Etiyolojisi

Alzheimer Hastalığının sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır, ancak daha genç yaşlarda da hastalık başlayabilmektedir. Başlangıç yaşı genellikle hastalığın ailesel geçişli olup olmadığını göstermesi açısından önemlidir. Ailesel geçişli olmayan, aynı zamanda ileri yaşlarda başlayan Alzheimer hastalığı tüm olguların yaklaşık %95-98'ini oluşturmaktadır. Ailesel geçişli olan Alzheimer hastalığı, daha az gözlenmekte olup hastalığın kesin nedeni de bilinmemektedir. Ancak, her 2 grupta da en önemli faktörün genetik faktör olduğu düşünülmektedir. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı ve az sayıdaki ailesel geçişli vakalarda üç farklı gende dominant mutasyon tespit edilmiştir. Daha sık gözlenen geç başlangıçlı Alzheimer hastalarında ise ApoE'nin duyarlılık genlerinden biri olduğu tespit edilmiştir (43, 91). Özellikle geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı etiyolojisi multifaktöryel olup genetik ve genetik olmayan birçok faktör Alzheimer hastalığının gelişimi için risk faktörlerini belirlemekte, hastalığın başlangıç yaşını ve ilerleyişini etkilemektedir.

Bu faktörlerin çoğunun etkisi, hastalıkla etkileşimleri ve hastalık üzerindeki önemi hala tam olarak anlaşılmamıştır (3).

2.1.4. Alzheimer Hastalığının Risk Faktörleri

Alzheimer Hastalığı için en önemli risk faktörlerinden biri yaşlılıktır. Buna ek olarak, Alzheimer hastalığı için genetik ve çevresel sorunlar da önemli risk faktörlerindendir (11). Değiştirilebilir faktörlerden olan sigara, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi varlığı hastalığın görülme olasılığı ve seyir hızını artırır (12). Değiştirilemeyen faktörler ise yaş, ailesel yatkınlık, cinsiyet, genetik faktör, Down sendromu ve kafa çevresi boyutudur. Değiştirilemez faktörler gibi değiştirilebilir risk faktörlerin de hastalığın ortaya çıkışı ve seyrine olan etkileri azımsanmayacak boyuttadır. Sosyoekonomik durum, eğitim düzeyi, fiziksel ve mental aktivite, meslek, alkol alımı, kafa travması çevresel faktörler olarak sıralanmaktadır. Diğer risk faktörleri ise beslenme ve diyet, uyku bozuklukları, depresyon ve toksik madde maruziyetidir (10, 43). Risk faktörlerinin Alzheimer hastalığı prevalansına etkilerini belirlemeyi amaçlayan bir çalışmanın sonuçları ise AH vakalarının yaklaşık %50'sinin değiştirilebilir risk faktörlerine dayandırılabilirliğini göstermektedir (10).

2.1.5. Alzheimer Hastalığının Epidemiyolojisi

Demansın en sık nedeni olan tüm demansların %60-80'ini oluşturan Alzheimer hastalığı nörodejeneratif bir hastalıktır. AH için en önemli risk faktörlerinden biri yaştır ve hastalığın prevalansı 65 yaşından sonra her beş yılda bir katlanarak artmaktadır (43). AH prevalansı yapılan çalışmalarda 65-70 yaş arası %4-5 olarak bulunmuştur ve en yüksek prevalansıda 8.dekatta gözlenmektedir (30, 31). Türkiye’de yapılan bir çalışmada 70 yaş üzerinde AH prevalansı yaklaşık %10 olarak bulunmuştur (4). Dünya genelinde, 2015 yılında yaklaşık 46.8 milyon kişinin demansı olduğu tahmin edilmektedir. Bu sayının ikiye katlanarak, 2030 yılında neredeyse 74.7 milyona ulaşacağı, 2050 yılında 131.5 milyona varacağı öngörülmektedir (122). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2018 verilerine göre yaşlı nüfus son beş yılda %17 artmıştır. 2012 yılında AH’dan ölen yaşlı nüfus 7 bin 524 iken, bu oran 2016 yılında 12 bin 900'e yükselmiştir. DSÖ verilerine göre tüm dünyada ölüm nedeni olarak AH beşinci sırada yer almaktadır. AH erkeklere göre kadınlarda daha fazla görülmekte olup 65 yaş ve üzerinde olan her 6 kadından birinin Alzheimer hastası olduğu, erkeklerde ise bu oranın 11 erkekten biri şeklinde olduğu belirtilmiştir (8).

AH’nın süresi, hastalığın başlangıcından itibaren 2-16 yıl aralığında değişmektedir. Alzheimer tanısı konulan vakalar için ise ortalama yaşam süresi 3 ile 7 yıla kadar değiştiği gösterilmiştir. (2)

2.1.6. Alzheimer Hastalığında Tanı

Alzheimer hastalığının tanısı için öncelikle anamnez ile hastanın hikayesi sorgulanır; hastalar bilişsel testler, fiziksel ve nörolojik muayene ile değerlendirilir (13) AH klinik tanı konulurken iki ölçüt kullanılmaktadır. Bunlardan birisi, Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-AH ve İlişkili Hastalıklar Derneği tarafından geliştirilen tanı ölçütü, diğeri ise Tanısal ve Sayımsal El Kitabı ölçütüdür, bu ölçütler kullanılarak hastaya tanı konulabilmektedir. AH’de tanı daha çok demansın nedenini anlamaya yöneliktir. Hastaya tanıda fizik ve nöropsikolojik muayene yapılmaktadır (20). Hastanın dil fonsiyonları, okuma yazma, anlama ve planlama, uyum gibi hafızanın değerlendirildiği mini mental testler nöropsikolojik muayenede yapılmakta olup ayrıca buna ilaveten laboratuvar testlerinden de faydalanılmaktadır (20, 61). Mini Mental Test, 10 dakika gibi bir süre içinde, klinik ortamda uygulanabilir bir testtir. Uygulama sırasında hasta ve hekim açısından

rahatsız edici, utandırıcı ve güçlük çıkarıcı bir tarafı bulunmamaktadır. 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 (61).

Alzheimer hastalığı tanısında vitamin B12, folikasit, homosistein, tiroid, böbrek fonksiyon testleri, kan şekeri, kan sayımı, elektrolidlere bakılabilmektedir. Hastalardan gerekli durumlarda beyin omurilik sıvısından tau protein ve amiloid beta 42 protein ölçümlerinden de faydalanılabilmektedir. Ayrıca hastalarda radyolojik görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi gibi yöntemlerde kullanılabilmektedir (20).

2.1.7. Alzheimer Hastalığının Evreleri

Alzheimer hastalığı yıllar içerisinde genellikle yavaş ilerler ve bu ilerleme hastalara göre değişmektedir. Detaylı olarak New York Üniversitesi'nden Dr. Barry Reisberg tarafından geliştirilen Yedi Evrelik Reisberg Ölçeği tanımlanabilir.

1. EVRE: Hastada biyolojik hasar yoktur, hafızasında ve davranışlarında herhangi bir anormal durum görülmeyp çevresi tarafından değişiklik fark edilmez.

2.EVRE: Bilişsel değişiklik az hissedilip güncel olaylar unutulabilir. Hastalarda kişisel eşyaları farklı yerlerde unutma olayları sıklaşır. Bu evrede unutkanlıkla ilgili sorunlar yaşlılık belirtisi olarak algılanır ve doğal bir sonuç olarak düşünülür.

3.EVRE: Bilişsel değişiklik orta düzeyde hissedilir. Önceki evrelerde doğal sonuç olarak düşünülen olaylar kişinin yaşamını olumsuz olarak etkilemeye başlar. Hastanın yakınları tarafından değişiklikler fark edilmeye başlanır. Hasta bu sorunları önemsemez ve gizlemeye başlar. Hastalığı erken evrede teşhis etmek zordur.

4.EVRE: Alzheimer başlangıcı olarak kabul edilir. Hasta hesaplamalarla ilgili sorunlar, rutin işlerde aksamalar, içine kapanmaya, olduğunun aksine huysuzluk ve sinirlilik durumunda artış gözlenir. Hasta çevresindekileri tanımaya devam eder.

5.EVRE: Demans evreleri arasında orta-şiddetli düzey olarak kabul edilir. Hasta kişisel sorun çözme yetisini kaybetmeye, olay örgülerini birbirine karıştırmaya, ciddi anlamda unutkanlık ve unutkanlıklara bağlı olarak karşısındakini suçlamaya başlar.

6.EVRE: Demans evreleri arasında şiddetli düzey olarak kabul edilir. Yaptıkları davranışların farkına varamama, yakınlarının isimlerini hatırlayamama, temel ihtiyaçları

yerine getirmede zorlanma, yardım almaya gereksinim duyma, olmamış bir olayı olmuş gibi hatırlama ve sanrı görme gibi psikolojik sıkıntılarla karşılaşmaya başlar.

7.EVRE: Demans evreleri arasında çok şiddetli düzey olarak kabul edilir. Hasta motor becerilerini yitirir, yardım almadan temel ihtiyaçlarını yerine getiremez, tuvalet ihtiyacını karşılayamaz ve altına kaçırma durumu sıklaşır. Hastalık çok ilerlediği için hasta oturmayı, yemek yemeyi unutur ve yatağa bağlı hale gelir (124).

2.1.8. Alzheimer Hastalığında Tedavi Yaklaşımları

Alzheimer hastalığının patogenezi ve patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamadığından, bugün için yeterli ve tam önleyici bir tedavisi bulunmamaktadır. İstenen ve beklenen tedavi hastalığa neden olan altta yatan patolojinin tedavisi ile hastalığın progresyonunun durdurulması ve hastanın eski normal hayata döndürülmesidir. Tedavi protokolleri, kognitif kapasiteye, hastalık seyri sırasında gelişen psikiyatrik rahatsızlıklara, hasta ve bakıcı eğitimine, yaşam kalitesinin korunmasına ve artırılmasına yönelik olmalıdır. Bununla beraber son yıllarda daha etkin ilaçlar geliştirilmiştir. Bunlarla hastanın semptomlarını iyileştirmek, hastalığın progresyonunu bir nebze yavaşlatmak, hastanın günlük yaşamdaki aktivitelerini düzeltmek mümkündür. Alzheimer hastalığının tedavisi, hastanın psikolojik semptomlarına yönelik tedavi ve kognitif fonksiyonlara yönelik tedavi olmak üzere ikiye ayrılır.

Alzheimer tedavisinde etkin ilk semptomatik tedavi, kolinerjik yerine koyma tedavisidir. Kolinerjik hipoteze göre Alzheimer'de kognitif fonksiyonların ve özellikle hafıza bozukluğunun azalmış kolinerjik transmisyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Temel sorun nöron kaybı ve kolinerjik sistemdeki azalmadır. Kolinerjik etkinliğin artırılması hastanın yaşam kalitesinde ve hastalığın progresyonunda düzelme sağlarken, nöron kaybı geri dönüştürülemez. Davranış problemlerinin tedavisinde ise nöroleptikler ve kısa etkili benzodiazepinler en sık kullanılan ilaçlardır. (9).

2.2. Periodontal Hastalıklar

Periodonsiyum, diş destekleyen diş eti, periodontal ligament, sement ve kemikten oluşan dış ortam ve mikrobiyal etkenlerle sürekli temas halinde olan bir yapıdır. Periodontal

dokuların savunması, fonksiyonel kuvvetlerin karşılanması ve adaptasyonunda büyük öneme sahiptir. Geri dönüşümsüz doku yıkımı ile karakterize olan periodontal hastalık; diş çevreleyen periodontal ligament, alveol kemik ve diş etini etkileyen, periodontal cep formasyonu ve alveoler kemik rezorbsiyonu gösteren enflamatuvar bir hastalıktır (22). Oral hijyeni zayıf olan gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde periodontitisin görülme oranı daha fazla olmakla birlikte dünya çapındaki prevalansı yetişkin popülasyonunda %10-15’ dir. İnsanlarda en sık karşılaşılan altıncı hastalık şiddetli periodontitistir (23). Periodontal hastalığın primer başlatıcı ajanı, diş ve restorasyonlar gibi sert yapılar üzerinde biriken mikrobiyal dental plaktır. Lokal faktörler mekanik plak temizliğini zorlaştırarak diş eti kenarı sınırlarında ve apikalinde dental plağın birikmesine neden olur, biyofilmin yapışmasını ve olgunlaşmasını sağlar (24). Tüm ağız hijyeni prosedürlerinden sonra mikroorganizmaların temiz diş yüzeylerine hızla kolonize oldukları deneysel klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Diş eti iltihabının mikroskobik ve klinik bulguları 4-7 gün içinde belirginleşmekte olup yeterli ağız temizleme yöntemlerine devam edildiğinde bu enflamatuvar değişiklikler tersine çevrilebilmektedir. Bir yüzeye yapışmak veya bağlanmak, çoğu prokaryotik hücreler için önemli hayatta kalma stratejisidir. Biyofilm olarak adlandırılan mikrobiyal topluluklar farklı içeriğe ve fonksiyona sahiptirler. Bu toplulukların birleştirilmiş özellikleri tek tek bu topluluğu oluşturan türlerin özelliklerinin toplamından fazladır. Farklı yaşam formları birlikte denge halinde yaşamlarını sürdürebilmektedir. Simbiyoz yaşam olarakta bilinen bu sistem, vücudumuzda denge halinde devam etmektedir. Vücudumuzda faydalı biyofilmler mevcuttur ancak bu biyofilmler kronik hastalıklara da neden olabilmektedir. Kronik hastalıkların tek bir etiyolojik nedene bağlı olmak yerine, çoğunun “mikrobiyal değişim hipotezini” takip ettiği görülmüştür. Mikrobiyal değişiklik, diğer bilinen adıyla “disbiyozis”, gingivitis ve periodontitiste simbiyotiklerin azalması ve patojenlerin artmasıyla ortaya çıkmaktadır. Periodontal olarak sağlıklı ve hastalıklı bölgelerden alınan subgingival plak örneklerindeki mikroorganizmalar arasında farklılıklar olduğunu gözlenmiş, bu biyofilmlerdeki bakterilerin kendi arasında yakın ilişkili oldukları belirlenmiştir. Altı adet yakın ilişkili bakteriyel tür grubu bilinmektedir. Bunlar: Actinomyces’in spesifik türleri; Streptococcus cinsinin üyelerini içeren sarı grup; Capnocytophaga türlerini içeren yeşil grup; *A. actinomycetemcomitans* serotip a, *E. corrodens* ve *Campylobacter concisus*, *V. parvula* ve *Actinomyces odontolyticus* içeren mor grup, bu tür grupların predominant olarak çoğalmasını olumlu etkileyen gram negatif turuncu ve kırmızı gruptur. Turuncu grup: *Campylobacter gracilis*, *C. rectus*, *C. showae*, *E. nodatum*, *F. nucleatum* alt türleri, *F. periodonticum*, *P. micros*, *Pr. intermedia*, *Pr.*

Nigrescens ve *S. Constellatus*; kırmızı grup ise *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *Tr. denticola* içermektedir. Bu iki grup periodontal hastalıkların en önemli etiyolojik ajanları olduğu düşünülen türlerdir. Oral floradaki dengenin bozulmasıyla sonuçlanan, faydalı simbiyotik bakterilerden patojenik bakterilere doğru olan değişim yani “disbiyozis” periodontitisten sorumlu önemli bir etkidir (21, 25, 55).

Gingivitis; dişler üzerinde dental biyofilm oluşumu ile ortaya çıkan, dişetinde kızarıklık, ödemin olduğu, sondalama sonrasında veya spontan kanamanın, dişeti oluğu sıvısında artışın gözlemlendiği ve radyografik kemik kaybının olmadığı periodontal bir hastalıktır. Sondalamada kanama ve diş eti oluğu sıvısı artışı hastalığın en erken iki bulgusu olup dental plak birikimi ve mikrobiyal değişikliklerde gingivitisin ana nedenlerinden ikisi olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle plağı kontrol etmek ve dişeti iltihabını önlemek için ağız hijyeni uygulamaları gereklidir (24).

Periodontal doku yıkımı; mikrobiyal dental plak miktarı, konak savunması ve bunlara bağlı risk faktörleriyle orantılıdır (25). Periodontal hastalığın temel özelliği klinik ataşman kaybı ile ortaya çıkan periodontal doku desteği kaybı, periodontal cep varlığı, dişeti kanaması ve radyolojik olarak tespit edilen alveoler kemik kaybıdır (22).

2.2.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

‘1999 International Workshop for Classification of Periodontal Diseases and Conditions’ sınıflandırmasına göre, periodontitis kronik, agresif (lokalize ve generalize), nekrotizan ve sistemik hastalıkların belirtisi olarak periodontitis olmak üzere 4’e ayrılmış olsa da sınıflandırma güncellenmiş ve 2017 Dünya Çalıştayı’nda, Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu’nun katkılarıyla periodontal hastalık ve durumlar patofizyolojisine uygun bir şekilde revize edilerek yeniden sınıflandırılmıştır. Yeni sınıflandırma periodontal hastalık ve durumlar, periodontal sağlık, diş eti hastalıkları ve durumları, periodontitis ve periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar olmak üzere üç ana başlık altında toplanmıştır (27). Zamanla ortaya çıkabilecek yeni kanıtlara adapte olabilecek, çok boyutlu evreleme ve derecelendirme sistemine dayanan yeni bir sınıflandırmaya karar verilmiştir. Evreleme büyük oranda hastalığın şiddetine ve tedavinin karmaşıklığına bağlı iken derecelendirme ise hastalığın geçmişi, hastalığın ilerleyişi için risk değerlendirmesi, tedavinin olabilecek yetersiz sonuçları ve hastalık veya tedavinin genel

sağlığı olumsuz etkileyebilecek riskleri gibi hastalığın biyolojik özellikleri ile ilgili bilgi sağlamaktadır (22).

2.2.2. Periodontal Sağlık

2017 yılında revize edilen sınıflamaya göre, mutlak periodontal sağlık klinikte sık gözlenmez ancak nadir de olsa görülebilen bir durumdur ve sondalamada kanama, cep varlığı, ataşman kaybı, radyografik kemik kaybı, ödem, püy formasyonu gibi tüm tanı parametreleri negatiftir. Histolojik düzeyde de enflamasyon bulunmaz ve periodonsiyumda anatomik bir değişiklik gözlenmez. Enflamatuvar periodontal hastalığın olmadığı durum ise klinik periodontal sağlık olarak ifade edilmektedir. Ataşman kaybı ve sondalamada kanamanın olmadığı, sondalama cep derinliğinin 3 mm'yi aşmadığı, kızarıklık, ödem ve püy varlığının olmadığı, histopatolojik açıdan enflamasyonun gözlenmediği durum, bozulmamış klinik sağlık terimi olarak tanımlanmaktadır. Sağlam bir periodonsiyum veya azalmış periodonsiyumda, klinik periodontal enflamasyonun olmaması veya anlamlı olarak azalmış olması klinik sağlık olarak ifade edilmektedir (28). Diş eti dokusunda enflamasyonu gösteren en iyi belirteç olan sondalamada kanamanın olmaması periodontal sağlığı temsil etmektedir. Tek başına sondalamada kanama veya ataşman seviyeleri, diş eti sağlığı veya hastalığının kanıtı olarak kullanılmaması gerektiği, yapılan çalışmalarda düzenli periodontal bakım sağlanırsa, derin ceplerin çok uzun bir süre boyunca stabil ve enflamasyon bulgusu olmadan kalabileceği gösterilmiştir (29). Periodonsiyumun klinik değerlendirmesinde kritik bileşenlerden biri radyografik bulgulardır. Alveoler krette sağlam bir lamina dura, furkasyon alanlarında kemik kaybı olmaması ve en koronal kısımda alveoler kemik kreti ve mine-sement birleşimi arasında 2 mm'lik bir mesafe sağlıklı bir periodonsiyumun radyografik özelliklerini göstermektedir. Tek başına radyografik bulgular ile azalmış periodonsiyumdaki klinik periodontal sağlık belirlenmemeli, klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir (28).

Diş etinin sağlıklı olduğu durumda, diş yüzeyinde erken kolonize olan bakteriler genellikle diş eti kenarına bitişik halde bulunur. Diş yüzeyine kolonize olan mikroorganizmalar bağlantı epiteline sızabilen çok miktarda metabolit açığa çıkarmaktadır. Mikrobiyal dental plakta bulunan mikroorganizmaların kendisi ya da antijenleri, metabolitleri ve enzimleri konak savunma mekanizmalarından kaçarak diş eti oluğunda kolonize olur, bozulmamış epitele zarar verir, enflamatuvar ve immün reaksiyonları

uyararak periodontal dokuları etkiler. Klinik olarak sağlıklı durum gingivitis ve periodontitise ilerleyecek ise, konak ile mikroorganizmalar arasındaki etkileşimin değişmesi gerekmektedir (22).

Ağız boşluğunda epitel, polimorf nüveli lökositler ve tükürük birbirinden bağımsız fakat örtüşen şekilde ağız sağlığının korunmasına katkıda bulunmaktadır. Tükürükte bulunan çok çeşitli komponent yalnızca oral dokuların bütünlüğünü korumakla kalmaz, aynı zamanda lokal ve sistemik hastalık durumlarına ilişkin bilgi vermektedir. Tükürük içeriğinin genom, transkriptom ve proteom analizleri genel sağlığın izlenmesi ve hastalığın erken tanısı için günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (114, 116).

Diş eti oluşu sıvısının üretimi bağlantı ve diş eti oluşu epiteli altındaki damarların permeabilitesindeki artış ile ilişkilidir. Sağlıklı diş etinde bu damarlar sadece mekanik veya kimyasal olarak uyarıldığında akut enflamatuvar reaksiyonun karakteristik bulgusu olan permeabilite artışı bulgusu verir (119). Bakteri ürünlerinin varlığına bağlı olarak diş eti oluşundaki onkotik basınç interstisyel sıvınıninkini aştığında diş eti oluşu sıvısının üretimi artmaktadır. Diş eti oluşu sıvısında diş eti oluşunu yıkayan ve ağız boşluğunda biriken konak cevabının akut enflamatuvar hücresel ve sıvısal bağışıklık yanıtın birçok komponenti bulunmakta olup diş eti oluşu sıvısında çeşitli metabolik son ürünler ve bakteri ürünleri de bulunmaktadır (119, 120). Gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan otolize olan bakterilerden ve canlı bakterilerden açığa çıkan endotoksinin diş eti oluşu sıvısında var olduğu ve konsantrasyonun gingival enflamasyonun klinik ve histolojik bulguları ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (78).

2.2.3. Gingivitis

2017 yılında revize edilen sınıflandırmaya göre, gingivitis ve gingival hastalıklar ‘biyofilm tarafından indüklenmeyen gingival hastalıklar’ ve ‘biyofilm tarafından indüklenen gingivitis’ olmak üzere 2 ana başlık altında incelenmektedir. Biyofilm tarafından indüklenmeyen gingival hastalıklar bakteriyel plağın sebep olmadığı ve plağın eliminasyonu ile genellikle düzelmeyen bir klinik tablo ortaya çıkmaktadır. ‘Biyofilmin indüklediği gingivitis’ bozulmamış periodonsiyum üzerinde gelişebileceği gibi gingivitis/gingival enflamasyon periodontitis olmayan (non periodontitis) ya da tedavi edilmiş periodontitis hikayesi olan hastada da gelişebilmektedir. Biyofilm tarafından indüklenen bozulmamış periodonsiyum üzerindeki gingivitis; dental plak biyofilmi ile konağın immün-enflamatuvar

yanıtı arasındaki etkileşim sonucunda oluşan, yalnızca diş eti ile sınırlı kalan ve periodontal ataşmana (sement, periodontal ligament ve alveol kemiği) uzanmayan enflamatuvar bir lezyondur. Plak uzaklaştırıldığında geri dönüşümlüdür (22, 24, 27, 28). Gingivitis periodontal hastalığın en yaygın şeklidir. Gingivitiste görülen enflamasyon diş eti dokusunda ortaya çıkan vazodilatasyon sonucu diş etinin soluk pembe rengi kırmızıya döner ve diş eti marjini ödeme bağlı olarak fizyolojik bıçak sırtı şeklini kaybederek künt bir şekil göstermektedir. Diş etinin sıkı kıvamının bozulması keratinizasyonun azalması ve bağ dokusundaki kollajenin kaybı nedeniyle ortaya çıkmaktadır (24). Sondalamada kanama mevcut olup, enflamasyonun şiddetine bağlı olarak spontan kanamalar, diş etinde parlak ve düzgün bir yüzey, ödeme bağlı büyüme gözlenmektedir. Klinik ataşman kaybı ve alveol kemik yıkımının olmaması gingivitis periodontitisten ayıran en önemli özelliklerden biridir (31). Periodontitis oluşumunu önlemek için gingivitisin tedavisi önemlidir (30).

2.2.4. Periodontitis

2017 yılında revize edilen sınıflamaya göre periodontitis, ilerleyen ataşman kaybı izlenen disbiyotik biyofilm ile ilişkili, periodontal doku desteği kaybı, alveoler kemik kaybı, periodontal cep varlığı ve diş eti kanaması ile karakterize, diş kaybıyla sonuçlanan yıkıcı geri dönüşümsüz enflamatuvar bir hastalık olarak ifade edilmektedir (30). Periodontitis stabil kalabildiği gibi (remisyon) alevlenme (exacerbation) dönemlerine de girebilmektedir. Stabil bir periodontitis hastası periodontitisin nüks etmesi (rekürrens) açısından bir gingivitis hastasından veya sağlıklı bireyden daha yüksek risk taşımaktadır. Periodontitisin tanısı; komşu olmayan en az 2 dişte interdental klinik ataşman kaybı (KAK) belirlenmesi ya da bukkal veya oral yüzeyde cep derinliği ≥ 3 mm ile birlikte $KAK \geq 3$ mm olmasına şeklinde ifade edilir, fakat belirlenen KAK travma kaynaklı diş eti çekilmesine, servikal bölgeye uzanan çürüğe, 3. moların çekimine veya malpozisyonuyla ilişkili 2. moların distalinde KAK olmasına, marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik lezyon ve vertikal kök kırığı gibi periodontal hastalık ile ilişkili olmayan nedenlere bağlı olmamalıdır (24, 27, 28). ‘1999 International Workshop for Classification of Periodontal Diseases and Conditions’ sınıflandırmasına göre kronik ve agresif olarak ayrılan periodontitis, günümüzde tek bir kategoride, ‘periodontitis’ başlığı altında sınıflandırılmıştır. Yapılan son sınıflandırmada periodontal hastalıklar evreleme ve derecelendirme sistemi ile ifade edilmiştir. Evreleme medikal onkolojide kullanılan bir terimdir. 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 ataşman kaybı ve ayırıcı tanımlayıcı olarak buna dahil edilen marjinal kemik kaybı hastalığın şiddet skorunu göstermektedir. En kötü etkilenen dişe göre hastalığın şiddeti tanımlanmaktadır. Vertikal defektlerin varlığı, furkasyon tutulumu, diş hipermobilitesi, diş malpozisyonu, diş kaybı, çiğneme işlevi kaybı ve kret defektleri gibi faktörler karmaşıklık skorunu oluşturmaktadır (27, 32). Evreleme dört kategori olarak I'den IV'e doğru sıralanmaktadır.

2.2.4.1. Periodontitis Evreleri

Tonetti ve ark. (2018) tarafından yapılan yeni sınıflandırmaya göre;

Evre I periodontitis, maksimum sondalama derinliği 4 mm veya daha az olan interdental klinik ataşman 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 ataşman kaybının ilk evresini temsil etmektedir. Evre I periodontitisli hastalarda disbiyotik biyofilmin uzaklaştırılmamasına bağlı olarak periodontitis ortaya çıkmaktadır. İlerlememiş lezyonlarda geleneksel biyofilm uzaklaştırılması ve oral hijyen işlemlerinin düzeltilmesiyle hastalığın kontrol altına alınabilmesi erken teşhisinde önemini göstermektedir. Periodontitisi tanımlamak için periodontal sondalama altın standarttır. Evre I periodontitisin teşhis edilmesinde tükürük ve diş eti oluşu sıvısı belirteçlerinin kullanılması teşhisi kolaylaştırmaktadır (32, 114).

Evre II periodontitis, sondalamada cep derinliği 5 mm veya daha az, ataşman 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 karakteristik hasarlarının tanımladığı yerleşik periodontitisi ifade eden evredir. 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 gerekmekte ve hastaların standart tedavi prensiplerine verdiği yanıtın dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Bazı hastalarda daha yoğun bir tedavi gereksinimi ortaya çıkabilmektedir (32).

Evre III periodontitis, sondalamada cep derinliği 6 mm ve üstü, vertikal kemik kaybı 3 mm ve üstü, ataşman kaybı 5 mm'den daha fazladır ve radyografik kemik kaybı kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanıp, sınıf 2 veya 3 furkasyon problemide mevcut olan evredir. İleri periodontal tedavi yapılmadığında diş kaybı olabilir ancak periodontal kaynaklı diş kaybı sayısı 4 veya daha az gözlenmektedir. Kökün orta kısmına kadar uzanan derin kemikiçi defektlerin varlığı, furkasyon tutulumu, periodontal kaynaklı diş kaybı, lokalize alveolar sırt defektleri bu evrede ortaya çıkabilmektedir. Diş kaybı olasılığı mevcut olup, çiğneme işlevinde herhangi bir problem bulunmadığı için kompleks tedavi gereksinimi ihtiyacı olmamaktadır (32).

Evre IV periodontitis, ataşman 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 Periodontitisin uygun şekilde tedavi edilememesi durumunda diş kaybı olabilir bu da çiğneme fonksiyonunun kaybına yol açarak periodontal kaynaklı diş kaybı 5 ve daha fazla sayıya ulaşabilir. Evre III periodontitiste dişlerde sekonder oklüzal travmaya bağlı sınıf 2 veya daha fazla mobilite mevcuttur ve hastalarda çiğneme disfonksiyonu gözlenmektedir. Hastada kalan diş sayısı 20'den daha azdır, dişlerde patolojik malpozisyonlar ve alveolar sırt defektleride gözlenmektedir (32).

Direkt ve indirekt kanıtlara göre yapılan derecelendirme hastalığın ilerleme hızı ile ilgili bilgi vermektedir. Daha önceki radyograflarda yapılan longitudinal gözlemler direkt kanıt oluşturmaktadır. En kötü etkilenen dişteki kemik kaybının, yaşın bir fonksiyonu olarak değerlendirilmesi, biyofilm miktarı ile yıkım arasındaki ilişki indirekt kanıtlar olarak ifade edilmektedir. Sigara ve diyabet gibi risk faktörlerinin varlığı da periodontitis derecesini etkilemektedir. Periodontitis, evresine bakılmaksızın bireylerde farklı hızlarda ilerleyebilmektedir. Son yıllarda bireysel risk faktörlerinin varlığı, doğrulanmış risk değerlendirme araçları ve dişlerin kaybı ile ilişkilendirilerek, periodontitisin ilerlemesi ve diş kaybı riskinin tahmin edilmesinin mümkün olabileceği ifade edilmektedir (32).

Periodontitis derecelendirmesinde 3 farklı aşama tanımlanmaktadır;

Derece A periodontitis hastalarında; kemik kaybı ve yaş oranı yüzde olarak 0.25'ten küçük, fazla miktarda biyofilm olmasına rağmen düşük seviyede kemik yıkımı vardır ve hastalık yavaş ilerleme hızı gözlenmektedir. Hastalarda sigara kullanımı ve diabetik belirtiler gibi modifiye edici faktörler gözlenmemektedir.

Derece B periodontitis hastalarında; , kemik kaybı ve yaş oranı yüzde olarak 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 diabet hastalarında HbA1c 7'den düşük gibi modifiye edici faktörler gözlenmektedir.

Derece C periodontitis hastalarında; kemik kaybı ve yaş oranı yüzde olarak 1'den büyüktür, hızlı ilerleyen kemik yıkımı gözlenmektedir. Hastalarda günlük sigara kullanımı 10'dan daha fazladır ve diabet hastalarında HbA1c 7'den büyük gibi modifiye edici faktörler etki etmektedir (32).

2.2.5. Periodontal Hastalığın Patogenezi

Periodontal sağlıkta mikrobiyal dental plağın bakteriyel kompozisyonu ile diş etindeki immün enflamatuvar yanıt arasında bir denge mevcuttur; ancak plak içerisindeki bakteriler ile konak savunma mekanizması arasındaki dengenin bozulması ile periodontal sağlık bozulmaktadır. Mikrobiyal dental plaktaki bakteriler, periodontal dokularda ortaya çıkan enflamatuvar cevabın başlaması ve sürdürülmesi ile periodontal hastalık gelişiminde rol oynar. Hastalığa yatkınlığın ana belirleyicisi, bireyin immün enflamatuvar olarak yanıtıdır. Alveoler kemik kaybı ile birlikte klinik ataşman kaybı periodontal dokularda ortaya çıkan enflamatuvar değişiklik göstergesidir (126, 127).

Gingival dokulardaki enflamasyon mikroskop ile incelendiğinde özellikle makrofajların, nötrofillerin, lenfositlerin ve plazma hücrelerinin bağ dokusuna infiltre olduğu gözlenmiştir. Periodontitisi olan bazı hastalarda minimal bir enflamasyon gelişirken, bazı hastalarda enflamasyonun daha belirgin olması, konak immün enflamatuvar yanıtın patogeneizde temel oluşturduğunu göstermektedir. Periodontitisin oluşması için gerekli ön koşul olan patojenik biyofilm hastalığın ortaya çıkması için yeterli değildir (128, 129). Periodontal sağlığı korumak ve devam ettirebilmek için simbiyotik ilişkilerin mevcut olduğu bir biyofilm gerekmekte ve bu ilişki bozulduğunda periodontal hastalık ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda başlangıçta ortaya çıkan disbiyozis; aşırı sitokinlerin, oksidatif strese neden olan reaktif oksijen ürünlerinin ve matris metalloproteinazların üretilmesine neden olur (55, 57). Bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) ve monositler arasındaki etkileşim, periodontal yıkımın başlaması ve gelişmesi için temel olan çeşitli sitokinlerin salımına neden olmaktadır. Bakteriyel LPS önemli vasküler etkilere sahiptir, monosit ve makrofajlardan tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve tromboksan-A2 (TX-A2) salımını tetiklemektedir (125). Periodontitiste, patolojik cep derinliğinin artması ile birlikte, artan diş eti enflamasyonu ve subgingival alandaki mikroişerasyonlar, bakteri

ve ürünlerinin dolaşıma karışarak bakteriyemi oluşturmaya neden olmakta, bu bakteri istilasına karşılık olarak, sistemik enflamatuvar medyatörlerin ve akut faz proteinlerinin salımı, monosit aktivasyonuna neden olmaktadır (133). Makrofaj ve monositler, salgıladıkları proenflamatuvar sitokinler vasküler endotelde prokoagülan durumları tetikleyerek endotel doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) sentezlenmesini sağlamaktadır (118). Antioksidanların, antagonistlerin ve periodontal doku hasarına neden olan matriks metalloproteinazların salınımı sonucu konakçı yanıtını tetiklemesi periodontal doku hasarıyla ilişkili moleküler peptidlerin salınmasına neden olur ve enflamatuvar yanıtı daha da artırır (130). Doğal inflamasyon çözme mekanizmalarının başarısızlığı lezyonun kronikleşmesine neden olur. Aktif lezyonda plazma hücreleri ve nötrofiller hakimdir. Dokunun tipine, konumuna ve periodontal lezyona gelen immünoglobulinlerin tipine bağlı olarak periodontitis patogeneğinde rol oynayan immün mekanizmalar mukozal, sistemik veya her iki immün sistemlerin özelliklerini gösterebilir (128, 131).

2.3. Alzheimer Hastalığı ve Periodontal Hastalık İlişkisi

Günümüzde 65 yaş ve üstü kişiler özellikle gelişmiş ülkelerde ve refah toplumlarında en hızlı artan yaş grubunu oluşturmaktadır. Periodontitisin prevalans ve şiddeti yaşla artmaktadır, bununla birlikte Alzheimer hastalığının görülme sıklığında yaş ile artmaktadır (43). Periodontitis önemli bir sistemik enflamatuvar yanıt oluşturan periferik, kronik bir enfeksiyon olup bu kavram periodontitis ve Alzheimer hastalığı arasında olası bir bağlantıyı göstermektedir (47, 121). Vasküler hastalık ve demansın ortak bir patofizyolojiye sahip olduğu düşünülürse, periodontal hastalık ve demans arasında bir bağlantı beklenebilmektedir. Periodontal hastalık 200' den fazla raporda ve incelemede vasküler hastalık ve mortalite riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (121). İnflamasyon, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkta çekirdek süreç olarak kabul edilmekte olup AH' da önemli bir role sahiptir. Kronik inflamasyon bilişsel gerileme riskinin artması ile ilişkilidir (38). Bu Alzheimer hastalığı ile periodontitis arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir (39, 47).

2.3.1. Alzheimer Hastalığının Periodontal Hastalık Üzerine Etkileri

Alzheimer hastalığının nörolojik dejenerasyonu ilerledikçe günlük aktiviteler, öğrenme, dikkat, hafıza ve motor becerilerinde azalma gözlenmektedir (38, 40, 43). Oral hijyen, Alzheimer hastalarında önemli ölçüde aksamakta plak kontrolü zorluğu nedeniyle de periodontal sağlık üzerinde olumsuz etki yapmaktadır. Yapılan çalışmalarda kötü oral hijyeninin ve diş morbiditesinin, Alzheimer hastalığının varlığı ve şiddetinin artması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (41, 42). Alzheimer hastalarında fırçalama sırasında ortaya çıkan dezoryantasyon, kanama ve kötü koku ağız hijyeni konusunda yardımcı bakımını engelleyebilmekte ve hastanın düşük yaşam kalitesi ile sonuçlanmaktadır (43).

2.3.1. Periodontal Hastalığın Alzheimer Hastalığı Üzerine Etkileri

Sistemik enflamasyon nöroinflamasyonu arttırarak Alzheimer hastalığında güçlü bir şekilde rol oynamaktadır. Bu nedenle, Alzheimer hastalığının başlaması ve ilerlemesi, kardiyovasküler hastalık ve diyabet gibi sistemik hastalıklardan etkilenmektedir (44). Periodontitisin Alzheimer hastalığının başlaması ve ilerlemesi ile yakından ilişkili olduğuna dair giderek artan klinik kanıtlar mevcuttur. Son çalışmalar, leptomeningeal hücrelerin, sistemik enflamatuvar sinyallerin beyindeki mikrogliaya iletilmesinde önemli bir rol oynadığı ve bunun da nöroinflamasyonu başlattığını ileri sürmektedir. Ayrıca, aktiflenmiş mikroglianın sistemik enflamasyona abartılı bir şekilde yanıt verdiği açıkça gözlenmektedir. Periodontitis prevalansının yaşla birlikte arttığı bilindiğinden, bu nedenle Alzheimer hastalığında periodontitisin önemli sistemik enflamasyon kaynağı olabileceği düşünülmektedir (39, 47).

Periodontal hastalığı olan kişilerin diş eti oluşu sıvısında IL-1 yüksek düzeyde artmaktadır. IL-1, tau proteininin hiperfosforile anormal formunun oluşumunu, nitrik oksit sentazının üretimini, öğrenme ve hafıza fonksiyonunda önemli olan asetilkolin yıkımından sorumlu asetilkolinesteraz üretimini ve APP sentezine yol açan faktörleri uyarmaktadır. Ayrıca, IL-1 β 'nin serum seviyesindeki artış Alzheimer hastalarında kognitif düşüş oranını arttırmaktadır (44, 45). Yapılan çalışmalarda periodontitisli hastaların kanlarında lökosit ve plazma CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur ve periodontal enfeksiyonun şiddeti enflamatuvar belirteçlerinin serum seviyeleri ile korele olduğu gözlenmiştir (121).

Gram pozitif ve gram negatif periodontal bakteriler, membranları içinde IL-1, IL-6 ve TNF- α dahil olmak üzere proenflamatuvar sitokinleri uyaran endotoksin gibi çeşitli bileşenler içermektedir. Gram negatif bakteriler hücre duvarlarında konak savunmasını indükleyen lipopolisakkarit (LPS) içermektedir. LPS, mikrogial aktivasyonu ve APP'nin işlenmesi ile ilgili bazı enflamatuvar sitokinleri uyarmaktadır. IL-6 ve TNF- α dahil olmak üzere bu proenflamatuvar sitokinler, yüksek konsantrasyonlarda doğrudan toksik olabilir veya daha fazla A β üretimi, agregasyonu ve toksisitesini uyarmaktadır (38, 121). Alzheimer hastalığının patogeneğinde APP ve A β işlenmesi ve metabolizması kritiktir (122). Kronik inflamasyon, A β fibrillerinin oluşumunu destekleyen kronik akut faz protein sekresyonu ile sonuçlanabilmektedir. Yaşlanan kişilerde, mikrogial değişiklikler abartılı enflamatuvar yanıtlara neden olmaktadır. Alzheimer hastalığında ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda mikrogialların aktif hale geldiği ve mediatörlerin daha yüksek üretilerek aşırı reaksiyona yol açtığı varsayılmaktadır. Mikroglia, akut faz proteinleri, kompleman faktörleri, prostoglandinler, serbest radikaller ve sitokinler olmak üzere birçok mediatörü serbest bırakmaktadır (121, 122).

Periodontal inflamasyon, immün hücreleri aktif hale getirerek lökositleri periodontal dokulara çekmekte ayrıca periodontal vaskülaritenin proliferasyonu ve dilatasyonu ile periodontitiste görülen periodontal epitelin ülserasyonu bakterilerin cep epitelindeki kılcal damarlardan invaze olarak kan akımına girmesi için daha geniş bir yüzey alanı oluşturup sistemik dolaşıma yayılmasını sağlamaktadır (43). Sistemik sirkülasyondan patojen ve ürünleri, yaşla ve sistemik sirkülasyondaki sitokinlerin etkisiyle geçirgenliği artan kan beyin bariyerini geçerek beyine girebilir (63, 82). Bu Alzheimer hastalığının patolojisine 3 şekilde katkıda bulunabilir; periodontal patojenlerin doğrudan etkileri, patojenlere karşı gelişen enflamatuvar yanıt ve vasküler bütünlük üzerine etkisi olmak üzere. Bu süreçler sonucu gelişen nöron ölümü ile ilişkili mikrogial aktivasyon, amiloid beta ve tau proteini üretimini ve oluşumunu etkilediği gösterilmiştir (44, 63). Periodontal enfeksiyonun, enflamatuvar mekanizmalar üzerinden Alzheimer hastalığına sebep olabileceğini ve şiddetlendirebileceğini yapılan çalışmalar göstermiştir (38, 44, 47).

2.4. Sitokinler

Düşük molekül ağırlıklı protein olan sitokinler; epitel hücreleri, fibroblastlar ve lenfositler gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilmektedir. Sitokinler, inflamasyon, hücre

büyümesi, doku iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve enflamatuvar olayları düzenleme görevinde yer almaktadır. Doğal immün yanıtın bir parçası olan sitokinler mikrobiyal invazyon sonrası salınmaya başlayarak ve periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (33). Doku yıkımının başlaması ve ilerlemesinde enflamatuvar yanıtlar sırasında indüklenen enflamatuvar mediyatörler sorumlu tutulmaktadır. Sitokinler epitel hücreleri ve fibroblastlar gibi yerleşik hücrelerden, akut ya da erken kronik enflamasyon safhasında nötrofil ve makrofajlar gibi fagositlerden, yerleşik ve ilerlemiş lezyonlarda lenfositler tarafından üretilerek ortama salınmaktadır. Lokal olarak görev yapan sitokinler düşük konsantrasyonlarda etkili olmakta ve özellikle üretildikleri dokularda etki etmektedirler. Otokrin ya da parakrin olarak çalışmaktalar ve çok fazla hücre tipi üzerinde çoklu biyolojik aktivite göstermektedirler. Kısaca, sitokinler, hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak hedef hücre tarafından protein üretimiyle birlikte hücrenin davranışını değiştirebilen hücre içi olaylar dizisini başlatabilmektedir (36). Periodontal hastalıkta meydana gelen immün cevabın tüm evrelerinde sitokinler önemli rol almaktadırlar ve pro enflamatuvar sitokinlerden olan IL-1 β periodontal patogeneğinde en çok çalışılan ve en önemli sitokinlerden biri olmaktadır. Mikrobiyal plağa karşı konak savunmasını sağlamak üzere, lökositler küçük kan damarlarından bağlantı epiteli ve diş eti oluşuna doğru hareket halindedir. Epitel hücrelerinin ürettiği IL-8, IL-1 α , IL-1 β ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinler ve kemokinler nötrofil ve endotel hücreleri üzerindeki adezyon molekülleri aktive ederek lökositlerin diş eti oluşuna doğru olan göçüne yardımcı olmaktadır (77, 122). Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve doku inhibitörü (PAI-2) ve proteolitik enzim matriksinin (MMP-7) de bağlantı epitelinde bulunmaktadır. Bağlantı epiteli ürettiği antimikrobiyal peptid ve proteinler ile de doğal konak savunmasına aktif olarak katılmaktadır (77).

Proenflamatuvar mediyatörlerin periodonsiyumdaki hücrelerin aktivasyonunu, proliferasyonunu ve fonksiyonunu kontrol ederek spesifik hücrelere etki edebildikleri düşünülmektedir. Sitokinlerin aynı hedef hücrede birçok farklı etkileri gözlenmekte ve bazı etkiler aynı anda meydana gelirken bazı etkiler ise günler sonra ortaya çıkabilmektedir. Sitokinler birbirlerinin fonksiyonlarını etkileyerek antagonistik ya da sinerjik etki gösterebilmekte ve polipeptit hormonlarda olduğu gibi özel membran reseptörlerine bağlanarak etki göstermektedirler. Birçok hedef hücre için sitokinler; hücre bölünmesini düzenlemekte ve büyüme faktörü gibi etki etmektedirler (33).

2.4.1. IL-1

IL-1; monositler, makrofajlar, lenfositler, vasküler hücreler ve fibroblastlar tarafından salınmaktadır. Agonist etkiye sahip 7 ligand (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , β , γ) 3 reseptör antogonisti (IL 1Ra, IL 36Ra, IL-38) ve bir antienflamatuvar sitokini (IL-37) bulunan en az 11 üyeden oluşan IL-1 sitokin ailesi genellikle yıkıcı enflamasyonla ilişkili görünmektedir. Doğuştan gelen doğal bağışıklık sistemi olan, spesifik olmayan bağışıklık sistemi enflamasyona karşı direncin artmasını sağlamaktadır. Doğal bağışıklık sisteminin ana mediatörünü IL-1 oluşturmaktadır (34). IL-1 nötrofillerin ve makrofajların efektör fonksiyonlarını arttırmakta ve aynı zamanda lenfoid hücrelerin farklılaşmasında ve işlevinde görev almaktadır. Benzer biyolojik özelliklere sahip olan farklı genler tarafından kodlanan IL-1 α ve IL-1 β aynı reseptöre (IL-1R1) bağlanmaktadır, ayrıca bağışıklık, enflamasyon ve kanser üzerinde farklı etkiler göstermektedir. Enflamasyonun erken dönemine IL-1 α aracılık etmektedir. IL-1 α prekürsörü, myokard enfarktüsü, felç, akut böbrek yetmezliği ve tümör nekrozu gibi iskemik durumlarda gözlenen ve hücre ölümü ile ortaya çıkan nekroz sonucu serbest kalmaktadır (34).

2.4.1.1. IL-1 β

IL-1 β enflamasyon ve immunitede önemli bir rol oynayan, doğal immün yanıt ile yakından ilişkisi olan, enflamatuvar değişikliklere ve doku hasarına neden olan diğer mediyatörlerin sentezini ve salgılanmasına katkıda bulunan önemli bir sitokindir. PGE2, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve Nitroz oksit (NO) sentezini uyarak enflamasyonla ilişkili vasküler değişikliklere yol açıp, enfeksiyon bölgesinde kan akışını arttırmaktadır. Kan monositleri, doku makrofajları, deri dendritik hücreleri, beyin mikrogliaları gibi hematopoetik hücreler tarafından üretilmekte olan ve ayrıca kronik iltihaplanma sırasında ortaya çıkan IL-1 β enflamasyon aracılı aktivasyondan sonra caspase-1 ile işlenen tek sitokindir (35). Hücre çoğalması, farklılaşması, apoptozis ve periodontal hastalığın patofizyolojisinde rol oynayan önemli bir enflamatuvar araç olan IL-1 β , diş eti oluğu sıvısındaki konsantrasyonu periodontal hastalıkların şiddetini yansıtmaktadır. Ayrıca gingival enflamasyonun bir belirteci olan sondalama derinliği ile sondalamada kanamaya göre daha iyi bir klinik göstergedir. IL-1 β lipopolisakkaritler gibi bakteri bileşenleri de dahil

olmak üzere çeşitli uyaranlara cevap olarak monosit makrofajlar tarafından yoğun bir şekilde üretilen çok güçlü bir sitokindir (36, 98). Periodontitiste doku yıkımının lokal mediyatörü olan IL-1 β , PGE2 ve tromboksan sentezi ile birlikte kollajenaz ve proteinaz üretimini stimüle etmektedir. IL-1 β , endotel hücrelerinden salınan ICAM-1 üretimini artırır ve kemokin özelliğe sahip olan IL-8 salınımını aktive ederek nötrofil infiltrasyonunu arttırmaktadır ayrıca IL-1 β antijen aracılı stimülasyonunun uyarılması ile ilişkilidir (136). IL-1 β diş etinin iltihaplı olduğu, periodontal doku yıkımının yüksek olduğu bölgelerde diş eti oluşu sıvısında fazla miktarda bulunmakta ayrıca periodontal dokulardaki enflamasyon seviyesinin azalması benzer şekilde IL-1 β seviyelerinin azaldığı gözlenmektedir. Periodonsiyumda IL-1 β üretiminin artmasına neden olan periodontopatojenlerin yapısında bulunan lipopolisakkarit kemik rezorpsiyonunda neden olmaktadır (36, 98).

Yapılan çalışmalar Alzheimer hastalarında IL-1 ekspresyonu ve IL-1 immünoreaktif astrositlerin sayısında artış olduğunu göstermektedir. Şiddetlenen farklı beyin hasarı formlarının akut nörodejenerasyonunda IL-1 rol oynamaktadır. IL-1, amiloid prekürsör protein'nin ekspresyonunu uyarmakta ve AH'nın diğer karakteristik özelliği olan tau'nun hiperfosforilasyonu ile de ilişkili olduğu gözlenmektedir (37, 121). Kan beyin bariyeri genel olarak moleküllerin beyine geçişini önlese de sitokinlerin belirli koşullar altında spesifik taşıma işlemleri ile beyine girebileceği ve etki edebileceğine dair kanıtlar mevcuttur (121). Sistemik enfeksiyon varlığı, sitokinlerin beyine girmesine ve enflamasyona neden olarak hasara yol açmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, AH beyinlerindeki mikrodamarlarda % 60-88 arasında daha fazla IL-1 β salındığı gözlenmiştir (38).

2.4.1.2. TREM-1

Yakın zamanlarda tanımlanan hücrelerde ifade edilen tetikleyici reseptör 1 (TREM-1) monosit, makrofaj ve nötrofil yüzeyinde eksprese olan immunglobulin süperfamilyasından bir reseptördür. Transmembranik bir protein olan TREM-1'in hücre dışı, kısa sitoplazmik parçası ve hücre zarı içinde bir parçası mevcuttur (57). Hücre içi sinyali, lizin artıkları içeren transmembran bölgesi, aspartat artıkları içeren ITAM (immunoreseptör tirozin-bağımlı aktivator protein) reseptörü ve DAP12 (DNAX aktivator protein) ile ilişkiye girerek, proenflamatuvar sitokin salınımı Fosfolipaz-C ve ERK1/2'nin (ekstraselüler sinyal bağımlı kinaz) fosforilasyonu sonucu oluşan intraselüler kalsiyum artışı ile başlamaktadır (57, 59).

İnsanlarda TREM-1 ve TREM-2 geni 6q21 kromozomunda yer almaktadır. Bu farelerde 17C3 kromozomundadır ve insanlarda yalancı gen olarak bulunan TREM-3 ise farelerde fonksiyoneldir. Buna ilave olarak TLT1 (TREM1-like transcript), TLT2 (TREM2-like transcript) genleri de homologdur (59). TREM-1 agonist etkili monosit antikor uygulanması sonrasında TLR (Toll-Like Reseptör) ve NLR (Nod-Like Reseptör) gibi reseptörlerin aktivasyonu sonucunda büyük miktarda sitokin ve kemokin sekresyonu açığa çıkmaktadır (57, 59). Yapılan çalışmalarda inflamasyonun şiddetinin azalması, endotoksemili ve sepsisli fare modellerinde sağkalımının artması, TREM-1'in sinyalinin engellenmesi ile sağlanmıştır, bu TREM-1'in doğal, adaptif immün yanıtta ve enflamatuvar yanıtta pozitif düzenleyici olarak rol oynadığını göstermektedir. Yakın zamanlarda TREM aile üyelerinin sadece myeloid hücrelerle bulunmadığı ayrıca hepatik endotelial hücrelerinden de TREM proteinlerinin ifade edildiği gözlenmiştir (60). Tüm makrofajlarda TREM-1'in ifade edilmediği, peritoneal, lenf nodu ve alveolar makrofajlar yüzeylerinde TREM-1'in ifade edildiği, intestinal makrofajlarda ise bulunmadığı tespit edilmiştir. TREM proteinleri sadece insanlarda ve farelerde bulunmaz ayrıca domuzlarda, sığırlarda, ineklerde ve tavuklarda da bulunmaktadır (48, 59).

İlk bulgular TREM-1'in sepsis ile ilişkili sistemik enflamatuvar yanıt artırıcı olduğunu göstermiştir. Enfeksiyon boyunca, reseptörün ifade edilmesi kolaylaşır ve çözünebilir TREM-1 salınımı meydana gelir. Ayrıca farelere rekombinant TREM-1/Fc füzyon proteinlerinin veya antagonistik peptidlerin uygulanması fareleri endotoksemi veya polimikrobiyal sepsisten koruduğuda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (57). Farelerde polimikrobiyal sepsis boyunca TREM-1 siRNA'nın ortalama dozda uygulanması sağkalımı arttırdığı gözlenmiştir. Fakat yüksek doz siRNA kullanımıyla nötrofil respiratuar patlaması sonucu artmış mortalite gözlenmiştir (50).

TREM-1, patojenin etkili şekilde uzaklaştırılmasını konağa zarar vermeden sağlamak amacıyla septik yanıtı düzenlemektedir (50). TREM ailesinin özelliklerinden biriside 27 kDa ağırlığında bir molekül olan çözünebilir reseptör halinde salınabilmesidir. "Upregüle" edilen membrana bağlı TREM-1'in çözünebilir formu (sTREM-1) enfeksiyon boyunca aktive olmuş fagositlerden salınabilmektedir (57, 58, 59). Sepsis, bakteriyel ve fungal pnömoni için önemli bir prediktör olan, enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz inflamatuvar yanıtın ayırt edilmesinde plazma sTREM-1 düzeylerinin belirlenmesinde önemli olan ve ayrıca tanısal belirteç olan sTREM-1, hastalığın ciddiyeti ile doğru orantılı olarak artış göstermektedir (56). Enfeksiyon ve hastalık geçirmekte olan hasta veya hayvanların plazma ve biyolojik sıvıların da TREM-1'in çözünebilir formu (sTREM-1) tespit edilmiştir.

Lipopolisakkarit (LPS) uygulanan mononükleer fagositlerin kültürlerinde, LPS verilen gönüllü insanlarda ve endotoksin uygulanan fare plazmasında ayrıca septik hastaların plazmalarında ve pnömonili hastaların bronko alveolar lavaj'ında tespit edilebilmektedir (50, 56).

TREM-2, TREM-1'in enflamasyonu artırıcı etkisinin tersine otoimmünitenin önemli bir düzenleyicisi olarak görev almaktadır. TREM-1 periferik kan monositlerinden ifade edilebilirken TREM-2 ifade edilememektedir fakat TREM-2, BOS'da ifade edilebilmektedir. TREM-2'nin makrofajlarda sitokin sentez düzenlenmesinde negatif yönde etki ederek TNF ve IL-6 üretimini baskıladığı ve anti-inflamatuvar olarak görev yaptığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Günümüzde yapılan bir hayvan çalışmasında deneysel otoimmün ensefalomiyelitte, hem spinal kord da hem de beyindeki mikrogliya hücrelerinden ve makrofajlardan TREM-2'nin "upregüle" edildiği gözlenmiştir (48). Enflamatuvar gözlenmeyen nörolojik hastalığı olan hastalar ile, enflamatuvar nörolojik hastalığı olan hastalar karşılaştırıldığında ikinci gruptaki hastalarda BOS'da TREM-2 pozitif monositlerin yüzdesinde azalma gözlenmiş bu da TREM-2'nin önemli bir anti-enflamatuvar reseptör olduğunu göstermektedir. Yani TREM-2'nin BOS'daki enflamasyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (48, 54, 57).

TREM-1, bakteriyel zorluğa karşı bağışıklık tepkisi ve bunun sonucu olarak proenflamatuvar sitokinlerin üretiminin başlanmasından ziyade büyüklüğünün önemli bir düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir (48). Sistemik enfeksiyonlar sırasında yüksek oranda üretilmekte ve salınmakta olup sistemik sepsisin yanı sıra diğer enflamatuvar hastalıklarda rol oynadığı düşünülmektedir (49). Nötrofiller ve monositler, periodontal ceplerin etrafındaki iltihaplı dokularda çok sayıda bulunabilmekte ve istilacı bakterilere veya salgılanan virülans faktörlerine karşı immünoreaksiyonları ile periodontal doku yıkımına katkıda bulunmaktadırlar (49, 54, 57). TREM-1 bu nedenle periodontal doku tahribatına yol açan konakçı reaksiyonların şiddetinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Daha önce, in vitro olarak 'kırmızı kompleksin' bir üyesi olan *P. gingivalis* 'in monosit ve nötrofillerde TREM-1 üretimini uyarak proenflamatuvar sitokinlerin daha fazla salınmasına neden olabileceği gösterilmiştir (55). Son çalışmalarda sTREM-1'in periodontitisli hastaların diş eti oluğu sıvısında, tükürük ve serumunda yüksek miktarlarda bulunabileceğini gösterilmiştir. Diş eti dokusundaki TREM-1 mRNA ekspresyonu, sağlıklı diş eti ile karşılaştırıldığında periodontitiste anlamlı olarak artmaktadır (57). Yapılan çalışmalarda TREM-1 mRNA ekspresyonu, üç "kırmızı kompleks" türünün tümü ile pozitif korelasyon göstermiş, TREM-1'in rolünün, özellikle monositler ve nötrofillerin bakteri veya

bunların salınan ürünleri ile mücadelesini takiben enflamatuvar yanıtın yayılması olduğu, bu nedenle de TREM-1 ekspresyonunun, üç majör periodontal patojenin artan seviyeleri ile gözlenen korelasyonun, periodontitisin enflamatuvar doğası ile uyumlu olduğu gözlenmiştir (54, 57). Biyofilm, monositlerde TREM-1'i arttırabilmekte ve bunun da hücreler tarafından IL-1 β salgılanmasını seçici olarak arttırabildiği gösterilmiştir. Üç 'kırmızı kompleks' türün bu etkilerin büyüklüğünde özel bir rolü tespit edilmiştir (55). TREM-1, dokularda bulunan bağışıklık sisteminin hücreleri tarafından proenflamatuvar sitokin üretiminin yayılması yoluyla periodontal hastalık ile ilişkili iltihaplanmada rol oynamaktadır. Bu, TREM-1'in periodontal enflamasyonun düzenlenmesinde yeni bir esansiyel reseptör olarak rolünü göstermektedir. Ligandın TREM-1'e bağlanması ile TREM-1 sinyalinin aktivasyonunun tetiklenmesi doğal bağışıklık tepkisindeki enflamatuvar sinyali güçlendirmektir. TREM-1, çeşitli enflamatuvar hastalıklarda TNF- α , IL-1 β gibi sitokinlerin üretimini uyarmaktadır (54, 55). Periodontal patojenler, sTREM-1'in artmış salgılanmasının yanı sıra kültür ortamındaki proenflamatuvar sitokinlerle birlikte monositlerde TREM-1 mRNA ekspresyonunu indükleyebilmektedir. Bakteriyel aktivasyon ile diş eti oluğu sıvısı, tükürük ve serumdaki sTREM-1 düzeylerinde önemli ölçüde artış, periodontal doku hastalığının şiddetindeki artış ile ilişkili bulunmuştur (54). İlginç bir şekilde, TREM-1 yoluyla inflamasyonun aşırı uyarılmış olmasına rağmen, başarılı antimikrobiyal yanıt için TREM-1 sinyalinin gerekli olduğu yapılan çalışmalarda bulunmuştur (54).

Beyindeki amiloid beta peptidinin (A β) birikmesi, zararlı bir nörodejeneratif kaskadı başlatarak bilişsel bozukluklara yol açması sonucu ortaya çıkan ve nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer hastalığının büyük bir patolojik belirtisidir. Çeşitli kanıtlar, AH progresyonu sırasında aşırı üretimden çok A β klerensinin bozulmasının Alzheimer hastalarında önemli olduğunu göstermektedir, çünkü AH hastalarında A β klerens oranları azalırken, sağlıklı kontrollerdekilerle karşılaştırıldığında üretim oranları aynı kalmıştır (53, 60). Merkezi sinir sisteminde (CNS) yerleşik mononükleer fagositler (mikroglia) proteinin fagositik aktivitesi yoluyla temizlenmesinden başlıca sorumludur. Çok sayıda çalışma, mikroglia'nın AH'da aktive olduğunu ve A β fagositozu yoluyla amiloid plaklarının oluşumunu önlemeye çalıştığını göstermektedir ve bu, AH'na duyarlılığın mikroglial fagositozu düzenleyen gen varyasyonları tarafından büyük ölçüde modifiye edilebilmesi durumunu açıklamaktadır (52, 60). 6p21.1 kromozomu üzerinde bulunan miyeloid hücreler-1 (TREM-1) üzerinde eksprese edilen tetikleyici reseptörün, çalışmalarda AH ile yüksek oranda ilişkili bir kromozomal bölge olduğu gösterilmiştir. TREM gen kümesinin önemli bir üyesi olan TREM-1 geni, 234-amino asit tip I transmembran reseptörünü kodlar (53).

Reseptörlerin immünoglobulin süper familyasının bir üyesi olan, TREM-1 proteini, bağışıklık reaksiyonlarını düzenlemek için TYRO protein tirozin kinaz bağlayıcı protein ile birleştiğinde monositlerde ve mikroglia da yaygın olarak salınmakta, bağışıklık hücrelerinde inflamatuvar yanıtları ve fagositozu arttırmaktadır (52). Çalışmalarda TREM-1 varyasyonunun AH popülasyonunda A β 'nin birikme oranı, diğer popülasyonlardan daha yüksek bulunmuştur, böylece TREM-1'in özellikle AH'da A β birikimi ile güçlü bir ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (51). Çalışmalar TREM-1 varyasyonunun beyin beta amiloidoz arasındaki yakın ilişkiyi ortaya çıkarmakta, bu varyasyon A β nöropatolojisini; mikroglial fagositozu aktive edip A β klirensinde değişikliğe neden olarak AH'da rol oynadığını göstermektedir (52, 60). Ayrıca TREM-1, TYRO tirozin kinaz bağlayıcı protein ile etkileşime girerek bağışıklık hücrelerinde enflamatuvar yanıtları ve fagositosu artırır (52).

Bu çalışmanın hipotezi, Alzheimerlı hastalarda periodontal durumu içeren klinik ve biyokimyasal parametrelerin nörolojik olarak sağlıklı bireylerde benzer olmasıdır. Karşı hipotez, Alzheimerlı hastalarda periodontal durum, klinik ve biyokimyasal parametrelerin nörolojik olarak sağlıklı bireylerden yüksek olmasıdır. Araştırmanın amacı, Alzheimerlı hastalarda periodontal durumun klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesidir

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmanın ilk bölümü Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümü Anabilim Dalı'nda Nisan 2019-Ağustos 2019 tarihleri arasında bakılan hafif/orta evre AH teşhisi konulan hastaların Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na yönlendirilmesinden oluşmaktadır. Kliniğimize başvuran Alzheimer hastalarından çalışma kriterlerimize uyan toplam 30 hastanın tüm ağız içi bulguları ve periodontal parametreleri değerlendirildi (22).

Çalışmamıza Alzheimer hastaları arasından 50-80 yaşları arasında olan, sigara içmeyen, son 6 ay içerisinde periodontal tedavi almayan, antibiyotik, kortikosteroid ve antienflamatuvar gibi ilaç kullanmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Belirtilen kriterlere benzer olarak oluşturulan kontrol grubu hastalarına, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na Mart 2019-Eylül 2019 tarihleri arasında başvuran hastalardan çalışmayı kabul eden 31 hasta dahil edildi. Tüm hastalara ilk başvurduklarında çalışmanın amacı ve içeriği hakkında sözlü ve yazılı bilgi verildi, kendilerine ve/veya birinci derece yakınlarına bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna imza attırıldı. Hastaların kliniğimize başvurdukları gün periodontal hastalık şiddetinin tespiti için periodontal ölçümleri yapıldı ayrıca bir hafta sonra biyokimyasal parametrelere bakılmak üzere hastalardan kan ve tükürük örneği alındı.

Çalışmamız 2013 Helsinki deklarasyonu etik kurallarına uygun olarak gerçekleştirildi. Bu çalışmanın Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Rektörlüğü Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20/02/2019 tarihli ve ADÜDHF2019/054 protokol numaralı onayı alındı (Ek 1).

3.2. Çalışma Grupları

Gruplardan, çalışma grubu hastaları Alzheimer hastalığı teşhisi konulmuş bireylerden (EK), kontrol grubu hastaları ise Alzheimer hastalığı teşhisi almamış nörolojik

açından sağlıklı bireylerden (SK) oluşturuldu. Çalışma ve kontrol grubu hastaları periodontal durumlarına uygun olarakta sınıflandırıldı.

3.3. Çalışma Planı

Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının ilk seanslarında hastalara herhangi bir işlem yapılmadan önce hastalara ve yakınlarına çalışmanın amacı ve içeriği hakkında sözlü ve yazılı bilgi verildi. Çalışmayla ilgili olarak Etik Kurul tarafından kabul edilmiş olan, hazırlanmış bilgilendirilmiş gönüllü onam formu (Ek 2) hastaya ve yakınına verilerek sözlü açıklamalarda bulunuldu, mümkünse hastaya, uygun değilse birinci derece yakını tarafından imzalanması sağlandı. Tüm hastaların sistemik ve dental anamnezleri alınıp, ağız içi muayenenin ardından panoramik radyografileri çektirildi. Hastaların klinik periodontal parametre ve ölçümleri alındı (Ek 3). Hastalar bir hafta sonra kan ve tükürük örneklerinin alınması için çağrıldı. Çalışmamıza katılan ve çalışmamız dışında kalan tüm hastalara Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğinde diş fırçası, diş ipi/arayüz fırçası kullanımını içeren oral hijyen eğitimi verildi. Periodontal hastalığa sahip hastaların diş ve kök yüzeyi temizliğini içeren başlangıç periodontal tedavisi yapıldı. İleri tedavi ihtiyacı olan hastalarda ek olarak cerrahi periodontal tedavi uygulandı.

3.4. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE)

Demans taraması için en sık kullanılan test, 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu kısa tarama testidir. Test on bir sorudan oluşmakta ve 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Yapılan test sonucunda hastanın aldığı puan 24-30 puan arası normal, 18-23 puan arası hafif demans, 17 puan ve altı ciddi demans olduğunu işaret etmektedir. MMSE, Türk toplumunda ideal eşik değerin 23/24 seçilerek hafif demans tanısında geçerli ve güvenilir olduğu yapılan bir çalışmada tespit edilmiştir (61). Hastaların bilişsel durumunun tespit edilebilmesi için klinikte yaklaşık on dakika gibi kısa bir süre alması nedeniyle de çalışmamızdaki kontrol grubu hastalarına MMSE testi yapıldı (EK 4). Hastalardan değerleri 24-30 arasında olanlar çalışmaya dahil edildi.

3.5. Klinik İndeks Ölçüm ve Testler

Hastalar klinik ve radyografik olarak değerlendirildi. Hastaların tüm ağız sondalama cep derinliği (SCD), klinik ataşman kaybı (KAK), plak indeksi (PI) (Silness ve Loe 1967) skorları ve papil kanama indeksi (PKİ) değerlendirildi, bulgular kayıt altına alındı.

3.5.1. Sondalamada Cep Derinliği

Sulkus derinliği tüm dişlerin Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, IL,USA) yardımıyla milimetre cinsinden ölçüldü. Dişlerin vestibül yüzeyinden mesiobukkal, bukkal, distobukkal üç noktadan, lingual yüzeyinden mesiolingual, lingual, distolingual üç noktadan toplamda altı noktadan ölçüm yapıldı. Kullandığımız sondun karakteri nedeniyle küsüratlı çıkan değeri büyük olan sayıya tamamladık. Sondalama; sond dişin aksına paralel olacak şekilde fazla kuvvet uygulamadan sondun kendi ağırlığı kadar kuvvet uygulanarak, cep tabanı ile diş eti kenarı arasındaki mesafenin milimetre cinsinden hesaplanarak yapıldı. Son olarak altı noktadan alınan ölçümlerin aritmetik ortalaması alınarak hastalara ait sondalama cep derinliği ölçüm değeri belirlendi.

3.5.2. Klinik Ataşman Kaybı

Dişlerin vestibül yüzeyinden mesiobukkal, bukkal, distobukkal olmak üzere üç noktadan, lingual yüzeyinden mesiolingual, lingual, distolingual üç nokta olmak üzere toplamda altı noktadan periodontal sond ile mine-sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafe ölçülerek milimetre cinsinden hesaplandı. Son olarak altı noktadan alınan ölçümlerin aritmetik ortalaması alınarak hastalara ait ölçüm değeri tüm ağız KAK değeri olarak belirlendi.

3.5.3. Plak İndeksi

Ölçümleri yapılan dişler pamuk tamponlarla izole edildi, hava spreyi ile kurutuldu. Periodontal sond yardımı ile ve gözle plak skoru tespit edildi. Plak indeksine dişlerin

vestibül yüzeyinden mesiobukkal, bukkal, distobukkal olmak üzere üç noktadan, lingual yüzeyinden mesiolingual, lingual, distolingual üç nokta olmak üzere toplamda altı noktadan ölçüm yapıldı. Son olarak her bir dişin Pİ skoru ağızdaki diş sayısına bölünerek her hasta için ortalama bir Pİ skoru belirlendi.

Ölçümler indekse göre belirlendi:

0: Periodontal sond ve gözle yapılan muayenede plak yok.

1: Diş eti kenarında ince bir biyofilm tabaka plak bulunmakta, bu oluşum ancak periodontal sond yardımı ile belirlenir.

2: Diş eti kenarında orta seviyede biyofilm tabaka plak bulunmaktadır. Aproximal alanda plak yoktur ve hem sond hemde gözle görülebilir miktarda plak mevcuttur.

3: Diş eti kenarında fazla miktarda biyofilm tabaka plak bulunmaktadır. İnterdental alanlar belirgin şeklide plak ile doludur şeklinde değerlendirildi.

3.5.4. Papil Kanama İndeksi

Sondalama işlemini takiben diş eti papilindeki kanama değerlendirildi. Sondalama 4 yarım çenede yapıldı. Daha sonra bulunan değerler, toplam papil sayısına bölündü ve ortalama papil kanama indeksi değeri bulundu.

Papil Kanama İndeksi Değerleri;

0 : Kanama yok.

1: Sondalama işleminden 20 sn sonra belli belirsiz bir kanama mevcut.

2: Sondalama işleminden sonra papil bölgesinde çizgi şeklinde kanama mevcut.

3: Sondalamadan sonra interdental bölgeyi dolduracak şekilde kanama mevcut.

4: Sondalama işleminden sonra interdental bölgeden taşan aşırı kanama mevcut şeklinde değerlendirildi.

3.5.5. Sondalamada Kanama

Sondalama derinliği ölçümleri yapıldıktan 25-30 sn sonra dişetinde kanama gözlemleniyor ise (+), gözlemlenmiyor ise (-) değer verildi. Yüzdesel olarak değerlendirildi.

3.6. Tükürük Örneklerinin Toplanması

Tükürük örnekleri klinik periodontal parametrelerin ölçümünden bir hafta sonra alındı. Belirtilen tanı kriterlerine göre teşhisleri konulan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların sabah 8:00-10:00 saatleri arasında en az 12 saat yemek yememesi, su dışında herhangi bir içecek içmemesi ve o sabah oral hijyen uygulamalarını yapmadan kliniğe gelmeleri söylendi. Örnekleme işlemi, sabah erken saatte yapıldı. Kliniğe gelen hastalardan 5 dakika boyunca uyarılmamış tükürüklerini steril tükürük kabında biriktirmeleri istendi (Resim 1). Toplanan tükürük örneği enjektör (Beybi, 21G, TR) yardımıyla steril eppendorf tüplerine (Axygen Snaplock Microcentrifuge Tubes 1,5 mL, ABD) aktarıldı. Analiz için kargoya verileceği güne kadar tüm tükürük örnekleri -80°C dondurucuda saklandı.

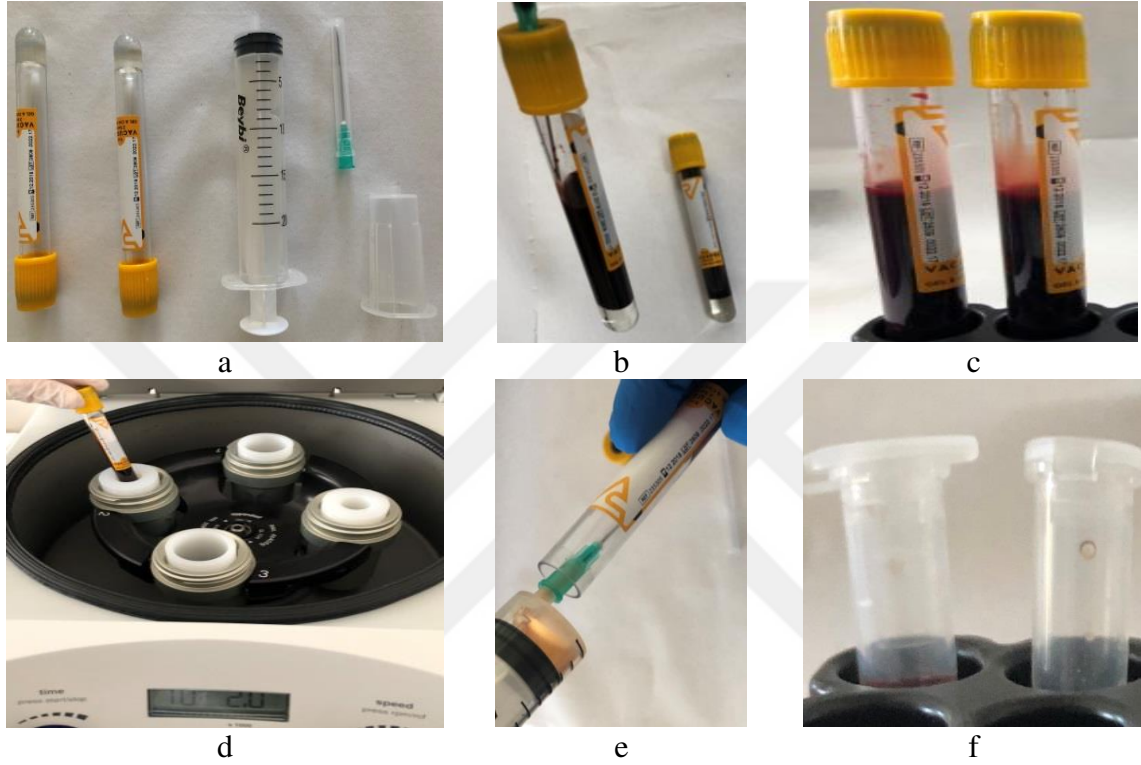


Resim 1. Tükürüğün hokkada toplanması

3.7. Kan Örneklerinin Toplanması

Kan örnekleri klinik periodontal parametrelerin ölçümünden bir hafta sonra alındı. Kan örnekleri, tükürük örneklerinin alınmasından sonra aynı seansta alındı. Kan örneklerinin standardizasyonunun sağlanması amacı ile bireyler oturur pozisyondayken alınmasına özen gösterildi. Belirtilen tanı kriterlerine göre teşhisleri konulan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların kan örnekleri her hastadan iki tüp olacak şekilde sağ veya sol antekubital fossadan, yaklaşık 2 ml venöz kan örnekleri, tercihen adaptör eşliğinde vacutainer iğneler (BD Vacutainer, Eclipse™, ABD) kullanılarak alındı. Daha sonra alınan örnekler jelli serum separatör tüplere (BD Vacutainer SST™ II Advance 8,5 mL, ABD)

aktarıldı . Bu kan örnekleri IL- 1 β ve TREM-1 değerlerini belirlemek için 2000 rpm’de 10 dk santrifüj edildi. Oluşan serum enjektör (Beybi, 21G, TR) yardımıyla steril eppendorf tüplerine (Axygen Snaplock Microcentrifuge Tubes 1,5 mL, ABD) aktarıldı (Resim 2 a-f). Analiz için kargoya verileceği güne kadar tüm örnekler -80°C dondurucuda saklandı.



Resim 2. a-f Santrifüj öncesi ve serum elde edilmesi aşamaları

3.8. Biyokimyasal İşlemler

Grupların tamamlanmasının ardından hastalara ait tüm örnekler kuru buz ile Karolinska Üniversitesi, İsveç’e gönderildi. Biyokimyasal bir teknik olan ELISA, bir numune içeriğindeki bir biyomolekülün düzeyini saptamak için kullanılmaktadır. Bu teknikte belirli biyokimyasal işlemler tamamlandıktan sonra numunelerde ölçülmek istenen biyomolekül kitin içeriğindeki antikoruyla reaksiyon verir ve numunenin içerdiği biyomolekülün miktarıyla orantılı yoğunlukta renk değişimi meydana gelmektedir. Bu renk değişiminin sonucu, ELISA kit okuyucuda konsantrasyonu bilinen standart solüsyonların rengiyle karşılaştırılarak numunelerin içerdiği biyomolekülün konsantrasyonu

hesaplanmaktadır. Çalışmamızdaki serum ve tükürük örneklerindeki IL-1 β ve TREM-1 seviyelerine ELISA tekniği (DuoSet® ELISA Development Systems - ELISA Kits, USA, DuoSet® ELISA Development Systems - TREM-1 Kits, USA) kullanılarak Karolinska Üniversitesi, İsveç'te bakıldı.

3.8.1. Serum ve Tükürük TREM-1 Seviyelerinin Belirlenmesi

TREM-1 yakalama antikoru, taşıyıcı protein olmadan, PBS (137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 8.1 mM Na₂HPO₄, 1.5 mM KH₂PO₄) içinde çalışma konsantrasyonu seviyesine kadar seyreltilti. 96 oyuklu bir mikrolaka, seyreltilmiş olan yakalama antikoru ile oyuk başına 100 μ L ile kaplandı. Plaka kapatıldı ve gece boyunca yaklaşık 48 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.

Her oyuk aspire edilerek toplam üç yıkama işlemi, iki kez tekrarlanarak, yıkama tamponu (0.05% Tween® 20 in PBS) ile yıkandı. Her oyuk otomatik yıkama makinesi kullanılarak 400 μ L yıkama tamponu ile doldurulup yıkandı. Her adımda sıvının tamamen uzaklaştırılmasına önem verildi. Son yıkamadan sonra, aspire edilerek ve plaka ters çevirilerek kalan yıkama tamponu uzaklaştırıldı. Her bir oyukta 300 μ L reaktif seyreltici (5% Tween® 20 in PBS) eklenerek plakalar bloke edildi. Oda sıcaklığında en az 1 saat inkübe edildi. Tekrar her oyuk aspire edilerek toplam üç yıkama işlemi, iki kez tekrarlanarak yıkama tamponu (0.05% Tween® 20 in PBS) ile yıkandı. Her oyuk otomatik yıkama makinesi kullanılarak 400 μ L yıkama tamponu ile doldurulup yıkandı. Her adımda sıvının tamamen uzaklaştırılmasına önem verildi. Son yıkamadan sonra, aspire edilerek ve plaka ters çevirilerek kalan yıkama tamponu çıkarıldı. Plaklar numune ilavesi için hazır hale getirildi.

Oyuk başına reaktif seyreltici içine 100 μ L örnek eklendi. Yapışkan bir şerit ile örtüldü ve oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Her oyuk aspire edildi ve toplam üç yıkama işlemi, iki kez tekrarlanarak yıkama tamponu (0.05% Tween® 20 in PBS) ile yıkandı. Her oyuk otomatik yıkama makinesi kullanılarak 400 μ L yıkama tamponu ile doldurulup yıkandı. Her adımda sıvının tamamen uzaklaştırılmasına önem verildi. Son yıkamadan sonra, aspire edilerek ve plaka ters çevirilerek kalan yıkama tamponunu çıkarıldı. Her oyuk NGS (Normal Goat Serum) reaktif seyreltici ile dilüe edildi ve reaktif seyreltici ile seyreltilmiş 100 μ L yakalama antikoru eklendi. Yeni bir yapışkan bantla örtüldü ve oda

sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Tekrar her oyuk aspire edildi ve toplam üç yıkama işlemi, iki kez tekrarlanarak yıkama tamponu (0.05% Tween® 20 in PBS) ile yıkandı. Her oyuk otomatik yıkama makinesi kullanılarak yıkama tamponu (400 µL) ile doldurularak yıkandı. Her adımda sıvının tamamen uzaklaştırılmasına önem gösterildi. Son yıkamadan sonra, aspire edilerek ve plaka ters çevirilerek kalan yıkama tamponunu çıkarıldı. Her çukura 100 µL Streptavidin-HRP çalışma dilüsyonu eklendi. Plaka örtüldü ve oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi. Plakayı doğrudan ışığa koymaktan kaçınıldı. Tekrar her oyuk aspire edildi ve toplam üç yıkama işlemi, iki kez tekrarlanarak yıkama tamponu (0.05% Tween® 20 in PBS) ile yıkandı. Her oyuk otomatik yıkama makinesi kullanılarak 400 µL yıkama tamponu ile doldurulup yıkandı. İyi performans için her adımda sıvının tamamen uzaklaştırılmasına önem gösterildi. Son yıkamadan sonra, aspire edilerek ve plaka ters çevirilerek kalan yıkama tamponunu çıkarıldı. Her çukura 100 µL substrat solüsyonu (1:1 mixture of Color Reagent A (H₂O₂) and Color Reagent B (Tetramethylbenzidine)) eklendi. Oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi. Plakayı doğrudan ışığa koymaktan kaçınıldı. Her çukura 50 µL durdurma solüsyonu (2N H₂SO₄) eklendi. İyi karışmasını sağlamak için plakaya hafifçe vuruldu. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanılarak hemen her oyuğun optik yoğunluğu belirlendi. Dalga boyu düzeltmesi varsa, 540 nm veya 570 nm'ye ayarlandı. Eğer dalga boyu düzeltmesi mevcut değilse, 450 nm'deki okumalardan 540 nm veya 570 nm'de okumalar çıkarıldı.

3.8.2. Serum ve Tükürük IL-1β Seviyelerinin Belirlenmesi

IL-1β yakalama antikoru, taşıyıcı protein olmadan, PBS (137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 8.1 mM Na₂HPO₄, 1.5 mM KH₂PO₄) içinde çalışma konsantrasyonu seviyesine kadar seyreltildi. 96 oyuklu bir mikropilaka, seyreltilmiş olan yakalama antikoru ile oyuk başına 100 µl ile kaplandı. Plaka kapatıldı ve gece boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi. Her oyuk aspire edildi ve toplam üç yıkama işlemi, iki kez tekrarlanarak, yıkama tamponu (0.05% Tween® 20 in PBS) ile yıkandı. Her oyuk otomatik yıkama makinesi kullanılarak 400 µL yıkama tamponu ile doldurulup yıkandı. İyi performans için her adımda sıvının tamamen uzaklaştırılmasına önem gösterildi. Son yıkamadan sonra, aspire edilerek ve plaka ters çevirilerek kalan yıkama tamponu çıkarıldı. Her bir oyuğa 300 µL reaktif seyreltici (5% Tween® 20 in PBS) eklenerek plakalar bloke edildi. Oda sıcaklığında en az 1 saat inkübe edildi. Tekrar her oyuk aspire edildi ve toplam üç yıkama işlemi, iki kez tekrarlanarak

yıkama tamponu (0.05% Tween® 20 in PBS) ile yıkandı. Her oyuk otomatik yıkama makinesi kullanılarak 400 µL yıkama tamponu ile doldurulup yıkandı. İyi performans için her adımda sıvının tamamen uzaklaştırılmasına önem gösterildi. Son yıkamadan sonra, aspire edilerek ve plaka ters çevirilerek kalan yıkama tamponunu çıkarıldı. Plaklar numune ilavesi için hazır hale getirildi.

Oyuk başına reaktif seyreltici içine 100 µL örnek eklendi. Yapışkan bir şerit ile örtüldü ve oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Her oyuk aspire edildi ve toplam üç yıkama işlemi, iki kez tekrarlanarak yıkama tamponu (0.05% Tween® 20 in PBS) ile yıkandı. Her oyuk otomatik yıkama makinesi kullanılarak 400 µL yıkama tamponu ile doldurulup yıkandı. İyi performans için her adımda sıvının tamamen uzaklaştırılmasına önem gösterildi. Son yıkamadan sonra, aspire edilerek ve plaka ters çevirilerek kalan yıkama tamponunu çıkarıldı. Her oyuk NGS (Normal Goat Serum) reaktif seyreltici ile dilüe edildi ve reaktif seyreltici ile seyreltilmiş 100 µL yakalama antikoru eklendi. Yeni bir yapışkan bantla örtüldü ve oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Tekrar her oyuk aspire edildi ve toplam üç yıkama işlemi, iki kez tekrarlanarak yıkama tamponu (0.05% Tween® 20 in PBS) ile yıkandı. Her oyuk otomatik yıkama makinesi kullanılarak yıkama tamponu (400 µL) ile doldurularak yıkandı. İyi performans için her adımda sıvının tamamen uzaklaştırılmasına önem gösterildi. Son yıkamadan sonra, aspire edilerek ve plaka ters çevirilerek kalan yıkama tamponunu çıkarıldı. Her çukura 100 µL Streptavidin-HRP çalışma dilüsyonu eklendi. Plaka örtüldü ve oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi. Plakayı doğrudan ışığa koymaktan kaçınıldı. Tekrar her oyuk aspire edilerek toplam üç yıkama işlemi, iki kez tekrarlanarak yıkama tamponu (0.05% Tween® 20 in PBS) ile yıkandı. Her oyuk otomatik yıkama makinesi kullanılarak 400 µL yıkama tamponu ile doldurulup yıkandı. İyi performans için her adımda sıvının tamamen uzaklaştırılmasına önem gösterildi. Son yıkamadan sonra, aspire edilerek ve plaka ters çevirilerek kalan yıkama tamponunu çıkarıldı. Her çukura 100 µL substrat solüsyonu (1:1 mixture of Color Reagent A (H₂O₂) and Color Reagent B (Tetramethylbenzidine)) eklendi. Oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi. Plakayı doğrudan ışığa maruz bırakılmaktan kaçınıldı. Her çukura 50 µL durdurma solüsyonu (2 N H₂SO₄) eklendi. İyice karışmasını sağlamak için plakaya hafifçe vuruldu. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanılarak hemen her oyukun optik yoğunluğu belirlendi. Dalga boyu düzeltmesi varsa, 540 nm veya 570 nm'ye ayarlandı. Eğer dalga boyu düzeltmesi mevcut değilse, 450 nm'deki okumalardan 540 nm veya 570 nm'de okumalar çıkarıldı.

3.9. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmaya %85 güç analizinde, effect size, 0.80, alfa: 0,05 anlamlılık düzeyinde her gruba 26 hasta dahil edilmesi gerekti. Her grup için olası çıkma ve analiz edilememe durumları da göz önünde bulundurularak 30 kişilik gruplar oluşturulmasına karar verildi. Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) paket programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi. Klinik ve biyokimyasal verilerin sunulmasında medyan, minimum-maksimum, ortalama ve standart sapma gibi tanımlayıcı istatistik uygulandı. Dağılımların normal olup olmadığı *Kolmogorov Smirnov* testi ile tespit edildi. Normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin gruplar arası ikili karşılaştırmasında *Mann Whitney U* testi uygulandı. Niteliksel değişkenlerin gruplar arası değerlendirmesinde *Pearson* ki-kare testi kullanıldı. Klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar *Spearman rho* korelasyon testi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Sosyo- demografik Veriler

Çalışmamıza dahil edilen Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının sosyo-demografik verilerine ilişkin dağılımları Tablo 1’de gösterilmektedir.

Yaş aralığı 47-88 olan toplam 61 hastanın yaş ortalaması $73,69 \pm 8,3$ olarak hesaplandı. Alzheimer hastalarının ise yaş ortalaması $72,4 \pm 8,64$ iken, kontrol grubundaki bu ortalama $74,94 \pm 7,89$ olarak tespit edildi. Alzheimer ve kontrol grubu hastaları yaş bakımından karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak benzer bulundu ($p= 0,995$).

Hastaların %49,2’sinin kadın olduğu, %70,4’ü ilkokul, %6,6’sı ortaokul, %9,8’i lise ve %13,1’inin üniversite mezunu olduğu tespit edildi. Hastaların %68,9’unun yıllık gelirinin 24000 TL’ den fazla olduğu bulundu. Hastaların medeni durumları değerlendirildiğinde %3,3’ünün bekar olduğu tespit edildi.

Alzheimer hastalarının %6,7’sinde diyabetes mellitus, %26,7’sinde hipertansiyon, %3,3’ünde hipertansiyon ve diyabetes mellitus gözlenirken, kontrol grubu hastaların %6,5’inde diyabetes mellitus, %35,5’inde hipertansiyon, %6,5’inde hipertansiyon ve diyabetes mellitus tespit edildi. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının sistemik hastalık verilerine ilişkin dağılımları Tablo 2’de gösterilmektedir.

Çalışmadaki 30 Alzheimer hastasının %53,3’ünün, kontrol grubundaki 31 hastanın %45,2’sinin kadın olduğu tespit edildi. Alzheimer ve kontrol grubu hastaları cinsiyet durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer bulundu ($p= 0,523$).

Alzheimer hastalarının %66,7’sinin ilkokul, %10’un ortaokul, %13,3’ün lise ve %10’un üniversite mezunu olduğu, kontrol grubundaki hastaların ise %74,2’sinin ilkokul, %3,2’nin ortaokul, %6,5’in lise ve %16,1’in üniverite mezunu olduğu tespit edildi. Alzheimer ve kontrol grubu hastaları eğitim düzeyine göre karşılaştırıldığında sonuçta istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0,501$).

Alzheimer hastalarının %76,7’sinin, kontrol grubundaki hastaların ise %61,3’ünün yıllık gelirinin 24000 TL’ den fazla olduğu tespit edildi. İki grup arasındaki yıllık gelir karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak benzer bulundu ($p= 0,195$).

Alzheimer hastalarının %6,7'sinin bekar olduğu, kontrol grubunda ise tüm hastaların evli olduğu tespit edildi. Alzheimer ve kontrol grubu hastaları medeni hal bakımından karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,144$).

Alzheimer ve kontrol grubu hastaları periodontal durum açısından karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,886$).

Tablo 1. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının sosyo-demografik verilerinin karşılaştırılması

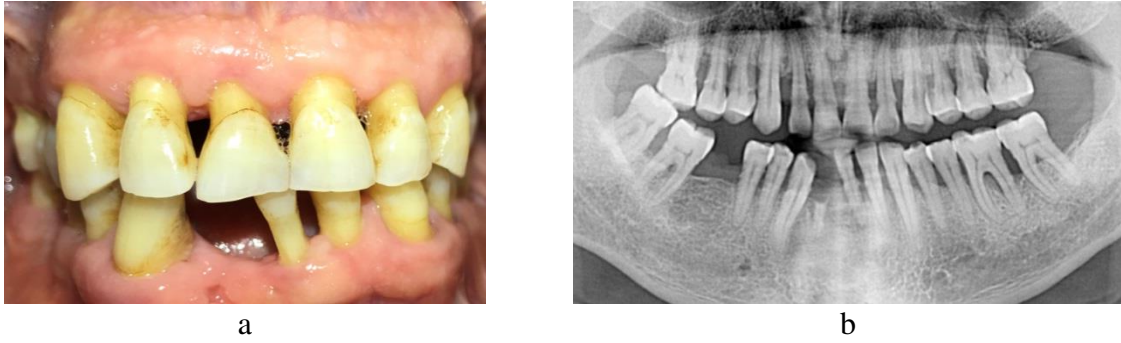
Demografik Veriler		Alzheimer Hastaları N=30	Alzheimer Olmayan Hastalar N=31	Tüm Hastalar N=61
Yaş	Medyan	72	75	73
Min- Max		47-88	51-88	47-88
(Ort± SS)		(72,4±8,64)	(74,94±7,89)	(73,69±8,3)
Cinsiyet	N (%)			
Kadın		16 (%53,3)	14 (45,2)	30 (49,2)
Erkek		14 (46,7)	17 (54,8)	31 (50,8)
Eğitim Düzeyi	N (%)			
İlkokul		20 (66,7)	23 (74,2)	43 (70,4)
Ortaokul		3 (10)	1 (3,2)	4 (6,6)
Lise		4 (13,3)	2 (6,5)	6 (9,8)
Üniversite		3 (10)	5 (16,1)	8 (13,1)
Yıllık Gelir	N (%)			
24000 ≥		23 (76,7)	19 (61,3)	42 (68,9)
24000 <		7 (23,3)	12 (38,7)	19 (31,1)
Medeni Hal	N (%)			
Bekar		2 (6,7)	0 (0)	2 (3,3)
Evli		28 (93,3)	31 (100)	59 (96,7)

Tablo 2. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının sistemik hastalıklarının karşılaştırılması

Sistemik hastalıklar		Alzheimer Olmayan Hastalar N=31	Alzheimer Hastaları N=30	Tüm Hastalar N=61
Diyabetes mellitus	N(%)	2(6,5)	2(6,7)	4(6,6)
Diyabetes mellitus, tiroid	N(%)	0	1(3,3)	1(1,6)
Hipertansiyon	N(%)	11(35,5)	8(26,7)	19(31,1)
Hipertansiyon, diyabetes mellitus	N(%)	2(6,5)	1(3,3)	3(4,9)
Hipertansiyon, diyabetes mellitus, aritmi, tiroid	N(%)	1(3,2)	0	1(1,6)
Hipertansiyon, diyabetes mellitus, tiroid	N(%)	0	1(3,3)	1(1,6)
Hipertansiyon, tiroid	N(%)	0	2(6,7)	2(3,3)
Tiroid	N(%)	1(3,2)	0	1(1,6)

4.2. Klinik Veriler

Alzheimer ve kontrol grubunda bulunan hastalarına ait birer ağız içi ve radyografik görüntüleri Resim 3 ve 4’ te görülmektedir.



Resim 3. Alzheimer grubuna ait bir hastanın a. ağız içi klinik, b. radyografik görüntüsü



Resim 4. Kontrol grubuna ait bir hastanın a. ağız içi klinik, b. radyografik görüntüsü

4.2.1. Diş Sayısı

Çalışmaya katılan hastaların toplam diş sayısı, tek köklü diş sayısı ve çok köklü diş sayısına ait karşılaştırmalar Tablo 3-6’da görülmektedir. Alzheimer hastalarında 5-10 arası toplam diş sayısı %3,3 iken, kontrol grubunda %6,4 olarak tespit edildi. Alzheimer hastalarında 10-15 arası toplam diş sayısı %20 iken, kontrol grubunda %16,2 olarak bulundu. Alzheimer hastalarında 15-28 arası toplam diş sayısı %76,8 iken, kontrol grubunda ise %77,5 olarak tespit edildi. Alzheimer ve kontrol grubu hastaları toplam diş sayısı açısından karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,376$).

Alzheimer hastalarında 5-10 arası tek köklü diş sayısı %6,7 iken, kontrol grubunda ise %3,2 olarak tespit edildi. Alzheimer hastalarında 10-15 arası tek köklü diş sayısı %23,3 iken, kontrol grubunda %22,7 olarak bulundu. Alzheimer hastalarında 15-20 arası tek köklü

diş sayısı %70 iken, kontrol grubunda %74,2 olarak tespit edildi. Alzheimer ve kontrol grubu hastaları tek köklü diş sayısı açısından karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak benzer bulundu ($p= 0,14$).

Alzheimer hastalarında 4 tane olan çok köklü diş sayısı %13,3 iken, kontrol grubunda %25,8 olarak tespit edildi. Alzheimer hastalarında 8 tane olan çok köklü diş sayısı %6,7 iken, kontrol grubunda ise %6,5 olarak tespit edildi. Alzheimer ve kontrol grubu hastaları çok köklü diş sayısı açısından karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak benzer bulundu ($p= 0,951$).

Tablo 3. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının diş sayılarına göre karşılaştırılması

Diş sayısı		Alzheimer Olmayan Hastalar N=31	Alzheimer Hastaları N=30	Tüm Hastalar N=61
5- 10	N(%)	2(6,4)	1(3,3)	3(4,9)
10- 15	N(%)	5(16,2)	6(20)	11(18,1)
15- 28	N(%)	24(77,5)	23(76,8)	47(77,1)

Tablo 4. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının total diş sayısı, tek köklü diş sayısı ve çok köklü diş sayılarına göre karşılaştırılması

		Alzheimer Olmayan Hastalar	Alzheimer Hastaları
		N=31	N=30
		Toplam	Toplam
		N=31	N=30
Total diş sayısı	Medyan	22	22
Min-Max		7-18	10-27
(Ort±SS)		(20,65±5,37)	(20±4,8)
Tek köklü diş sayısı	Medyan	18	17
Min-Max		7-20	9-20
(Ort±SS)		(16,61±3,63)	(16±3,2)
Çok köklü diş sayısı	Medyan	4	4
Min-Max		0-8	1-8
(Ort±SS)		(4,03±2,21)	(4±2,13)

Tablo 5. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının tek köklü diş sayısına göre karşılaştırılması

Tek Köklü Diş Sayısı		Alzheimer Olmayan Hastalar N=31	Alzheimer Hastaları N=30	Tüm Hastalar N=61
5-10	N(%)	1(3,2)	2(6,7)	3(4,9)
10-15	N(%)	5(22,7)	7(23,3)	12(22,9)
15-20	N(%)	23(74,2)	21(70)	44(78,8)

Tablo 6. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının çok köklü diş sayısına göre karşılaştırılması

Çok Köklü Diş Sayısı		Alzheimer Olmayan Hastalar N=31	Alzheimer Hastaları N=30	Tüm Hastalar N=61
0	N(%)	2(6,5)	0	2(3,3)
1	N(%)	2(6,5)	5(16,7)	7(11,5)
2	N(%)	4(12,9)	3(10)	7(11,5)
3	N(%)	4(12,9)	5(16,7)	9(14,8)
4	N(%)	8(25,8)	4(13,3)	12(19,7)
5	N(%)	2(6,5)	7(23,3)	9(14,8)
6	N(%)	4(12,9)	1(3,3)	5(8,2)
7	N(%)	3(9,7)	3(10)	6(9,8)
8	N(%)	2(6,5)	2(6,7)	4(6,6)

4.2.2. Periodontal Durum

Tablo 7. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının periodontal parametrelerinin karşılaştırılması

Periodontal Durum	Alzheimer Olmayan Hastalar	Alzheimer Hastaları
	N=31 Total N= 31	N=30 Total N= 30
Sondalamada cep derinliği Ort±SS		2,24±0,82
Klinik ataşman kaybı Ort±SS	2,11±0,61	
Plak indeksi (0-3) Ort±SS	2,92±0,73	3,38±1,13
Papil kanama indeksi (0-3) Ort±SS	1,54±0,5	
	0,67±0,5	1,65±0,7
		0,83±0,57

Çalışmaya katılan hastaların periodontal parametreleri ile ilgili karşılaştırmalar Tablo 7' de görülmektedir.

Alzheimer hastalarında sondalamada cep derinliği $2,24 \pm 0,82$ olarak, kontrol grubu hastalarında ise bu değer $2,11 \pm 0,61$ olarak tespit edildi. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının sondalamada cep derinliği seviyeleri karşılaştırıldığında sonuç benzer bulundu ($p = 0,957$).

Alzheimer hastalarında klinik ataşman kaybı $3,38 \pm 1,13$ olarak, kontrol grubu hastalarında ise bu değer $2,92 \pm 0,73$ olarak tespit edildi. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının klinik ataşman kaybı seviyeleri karşılaştırıldığında sonuç benzer bulundu ($p = 0,172$).

Alzheimer hastalarında plak indeksi $1,65 \pm 0,7$ olarak, kontrol grubu hastalarında ise bu değer $1,54 \pm 0,5$ olarak tespit edildi. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının plak indeksi seviyeleri karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak benzer bulundu ($p = 0,725$).

Alzheimer hastalarında papil kanama indeksi $0,83 \pm 0,57$ olarak, kontrol grubu hastalarında ise bu değer $0,67 \pm 0,5$ olarak tespit edildi. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının papil kanama indeksi seviyeleri karşılaştırıldığında sonuç benzer bulundu ($p = 0,732$).

Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının periodontal tanıları tespit edilirken diş kayıplarının nedeni sorulduğunda, hem hastaların yaş ortalamalarının yüksek olması hem de Alzheimer hastalığı kaynaklı hastaların diş kaybı nedenini hatırlayamaması sonucu hastaların KAK ve radyografik kemik kaybı değerlendirildi. Buna göre hem Alzheimer hem de kontrol grubu hastalarına periodontitis evre 3 tanısı konuldu.

4.3. Biyokimyasal Veriler

Biyokimyasal değerlendirmelerin yapıldığı Alzheimer ve kontrol grubu hastalarına ilişkin karşılaştırmalar Tablo 8-12' de görülmektedir.

Alzheimer grubu hastalarının %30, kontrol grubu hastalarının ise %29,03'ünün serum IL-1 β değeri hesaplanabildi. Testin okunabilen minimum sınırın altına denk gelen ve belli bir sayısal değer vermeyen bu değer için 0 yazılarak istatistiksel analizi yapıldı.

Alzheimer ve kontrol grubu hastalarında serum TREM-1 değeri benzer bulundu ($p = 0,943$).

Alzheimer ve kontrol grubu hastalarında tükürük total protein değerleri benzer bulundu ($p = 0,572$).

Alzheimer ve kontrol grubu hastalarında tükürük TREM-1/total protein değerleri benzer bulundu ($p=0,659$).

Alzheimer ve kontrol grubu hastalarında tükürük IL- 1β /total protein değerleri benzer bulundu ($p=0,776$).



Tablo 8. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının serum TREM-1 seviyesinin karşılaştırılması

Alzheimer Olmayan Hastalar		Alzheimer Hastaları
N=31 Total N= 31		N=30 Total N= 30
TREM-1 serum (pg/mL)	Medyan Min-Max (Ort±SS)	176,93 87,35-446,84 (203,34±92,84)
		184,62 100,86-650,58 (216,08±108,2)

Tablo 9. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının serum IL-1 β seviyesinin karşılaştırılması

Alzheimer Olmayan Hastalar		Alzheimer Hastaları
N= 10 Total N= 10		N= 9 Total N= 9
IL-1 beta serum (pg/mL)	Medyan Min-Max (Ort±SS)	2,96 0,24-6948,07 (697,93±2196,07)
		3,52 0,24-17,58 (4,76±5,1)

Tablo 10. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının tükürük TREM-1/ total protein seviyesinin karşılaştırılması

Alzheimer Olmayan Hastalar		Alzheimer Hastaları
N= 31 Total N= 31		N= 30 Total N= 30
TREM-1 tükürük (pg/mL)/ Total protein tükürük (mg/mL)	Medyan Min-Max (Ort±SS)	926,03 218,04-2310,8 (1034,69±590,62)
		804,32 93,16-2029,58 (954,44±595,16)

Tablo 11. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının tükürük total protein seviyesinin karşılaştırılması

Alzheimer Olmayan Hastalar N= 31 Total N= 31		Alzheimer Hastaları N= 30 Total N= 30
Total protein tükürük (mg/mL)	Medyan Min-Max (Ort±SS)	1,91 0,69-5,73 (2,18±0,98)
		1,7 0,45-7,52 (2,25±1,55)

Tablo 12. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının tükürük IL-1 β / total protein seviyesinin karşılaştırılması

Alzheimer Olmayan Hastalar N= 31 Total N= 31		Alzheimer Hastaları N= 30 Total N= 30
IL-1 β tükürük (pg/mL)/ Total protein tükürük (mg/mL)	Medyan Min-Max (Ort±SS)	346,81 80,04-1568,29 (429,04±335,44)
		225,12 50,34-957,54 (298,17±221,54)

4.4. Klinik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyonu

Alzheimer hastalarının klinik ve biyokimyasal parametrelerinin korelasyonu Tablo 13’de gösterilmektedir. Sondalamada cep derinliği ile KAK, plak indeksi ve papil kanama indeksi arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. KAK ile sondalamada cep derinliği ve plak indeksi arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Plak indeksi ile sondalamada cep derinliği, KAK ve papil kanama indeksi pozitif korelasyon gösterdi. Papil kanama indeksi ile sondalamada cep derinliği ve plak indeksi arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Tükürük TREM-1/total protein seviyesinin ile tükürük IL-1 β /total protein arasında pozitif korelasyon gözlemlendi.



Tablo 13. Alzheimer hastalarının klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonu

Alzheimer Hastaları		Sondalama Cep Derinliği	Klinik Ataşman Kaybı	Plak İndeksi	Papil Kanama İndeksi	Serum TREM-1	Serum IL-1 β	Tükürük TREM-1/Total Protein	Tükürük IL-1 β /Total Protein
Sondalama cep derinliği	r		0,579	0,509	0,678	-0,311	0,115	0,193	0,122
	p		<0,001	<0,005	<0,0001	0,087	0,536	0,296	0,510
Klinik ataşman kaybı	r	0,579		0,381	0,269	-0,085	0,194	-0,189	-0,175
	p	<0,001		<0,05	0,142	0,648	0,293	0,306	0,344
Plak indeksi	r	0,509	0,381		0,506	0,134	0,239	-0,094	-0,237
	p	<0,005	<0,05		<0,005	0,471	0,194	0,612	0,198
Papil kanama indeksi	r	0,678	0,269	0,506		-0,092	0,097	-0,037	0,075
	p	<0,0001	0,142	<0,005		0,618	0,600	0,842	0,686
Serum TREM-1	r	-0,311	-0,085	0,134	-0,092		0,021	0,022	-0,094
	p	0,087	0,648	0,471	0,618		0,909	0,904	0,611
Serum IL-1 β	r	0,115	0,194	0,239	0,097	0,021		-0,255	-0,247
	p	0,534	0,293	0,194	0,600	0,909		0,165	0,180
Tükürük TREM-1/total protein	r	0,193	-0,189	-0,094	-0,037	0,022	-0,255		0,666
	p	0,296	0,306	0,612	0,842	0,904	0,165		<0,0001
Tükürük IL-1 β /total protein	r	0,122	-0,175	-0,237	0,075	-0,094	-0,247	0,666	
	p	0,510	0,344	0,198	0,686	0,611	0,180	<0,0001	

5. TARTIŞMA

Alzheimer hastalığı demansın en sık nedeni olup, tüm demansların % 60-80'ini oluşturmaktadır ayrıca Alzheimer hastalığı davranışsal, zihinsel, duygusal bozulmayla karakterize kişinin günlük aktivitelerini etkileyen hafıza ve diğer düşünme becerilerini etkileyen nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer hastalığı için en önemli risk faktörlerinden biri yaştır ve hastalığın prevalansı 65 yaşından sonra her beş yılda bir katlanarak artmaktadır (86, 87). Alzheimer hastalığı prevalansı yapılan çalışmalarda 65-70 yaş arası %4-5 olarak bulunmuştur ve en yüksek prevalans 8.dekatta gözlenmektedir (30, 31). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 2023 yılında ülkemizde 65 yaş üstü yaşlı nüfus oranının %10'nun üzerine çıkacağı ve bunama hastalıklarının sıklığı büyük bir hızla artmaya devam edeceği tahmin edilmektedir. AH gelişiminin patogenezinin sorumlu olduğuna inanılan beta amiloid proteinin nöronların dışında birikimesi (senil plaklar-SP), nöronların içinde de tau proteininin anormal formunun birikimesi (nörofibriler yumaklar-NFY) ile sinaps ve nöron işleyişini bozarak hastalığa etki ettiği düşünülmektedir (15).

Nöroenflamatuvar patolojik olaylar dizisini başlatan bakteri, virüs veya mantarlara karşı, beta amiloid plaklar duyarlı hale gelebilmektedir. Kronik, enflamatuvar ve dejeneratif bir hastalık olan periodontal hastalıkların, çeşitli genetik, çevresel, davranışsal risk faktörlerinden etkilenen Alzheimer hastalığında immünoenflamatuvar bir etki ortaya çıkarabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (38). Periodontal enflamasyon, immün hücreleri aktif hale getirerek lökositleri periodontal dokulara çekmekte ayrıca periodontal dokulardaki vasküleritenin proliferasyonu ve dilatasyonu ile periodontitiste görülen epitelin ülserasyonu bakterilerin cep epitelindeki kılcıl damarlardan invaze olarak kan akımına girmesi için daha geniş bir yüzey alanı oluşturup sistemik dolaşıma yayılmasını sağlamaktadır (43). Sistemik sirkülasyondan patojen ve ürünleri, yaşla ve sistemik sirkülasyondaki sitokinlerin etkisiyle de geçirgenliği artan kan beyin bariyerini geçerek beyne girebilir, bu da Alzheimer hastalığının patolojisine katkıda bulunabilmektedir (38, 105).

Geçmişte beynin vücudun geri kalanından kan beyin bariyeri ile ayrıldığı ve steril olduğu görüşü savunulmuş ancak bu görüş bugünkü kanıtlar ile de ters düşmektedir (62, 88). Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında kan beyin bariyerinin bütünlüğü bozulmakta, lökositler bariyeri geçerek glukoz transportunda anormal değişmelerin gözlenmesine neden

olabilmektedir (82). Sistemik dolaşımdaki bağışıklık hücrelerinin ve bunlardan daha küçük boyutlardaki enflamatuvar mediyatörlerin kan beyin bariyerini geçebildiği yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (63, 88). Sistemik dolaşımdan patojen ve ürünleri kan beyin bariyerini geçerek beyne girebilir. Bu birbiriyle ilişkili üç süreçle Alzheimer hastalığı patolojisine katkıda bulunabilir. Bunlar; patojenik ürünlerin doğrudan etkileri, bu patojenlere karşı gelişen enflamatuvar yanıt ve vasküler bütünlük üzerinden etkisi olmak üzere sıralanabilir (38). Beyindeki proenflamatuvar moleküller, lokal proenflamatuvar miktarını doğrudan arttırabilir veya fazla proenflamatuvar sitokin sentezlemek için glial hücreleri dolaylı olarak stimüle edebilmektedir. Periferal proinflatuvar moleküllere ek olarak, bakteriyel ürünler de dolaylı olarak beyindeki proinflatuvar miktarını arttırabilmektedir (88).

Literatürde Alzheimer hastalarının beyinlerinde periodontal patojenlerde dahil olmak üzere çeşitli bakteri ve virüsler ayrıca bunların DNA'ları ile komponentleri gösterilmiştir (64, 121). Yapılan bir çalışmada Alzheimerlı hastaların kan ve beyin omurilik sıvısında *Borrelia burgdorferi* spiroketleri tespit edilmiş, *Borrelia burgdorferi* antijenleri amiloid beta oluşumları ile birlikte lokalize edilmiştir (122). Spiroketler oral kavitede bulunmakta olup *Treponema denticola* periodontitis ile ilişkili belirgin bir periodontal patojendir. Yapılan başka bir çalışmada postmortem Alzheimer örneklerinden, *T. denticola* dahil olmak üzere *Treponema* türleri tespit edilmiştir. Ayrıca Alzheimer hastalarından alınan örneklerde kontrol grubu hastalardan daha fazla sayıda *Treponema* türü bulunmuştur. Oral bakterilerden kaynaklanan beyin apselerinin oluşması ve deneysel endodontik enfeksiyon modelinde beyinde *T.denticola*'nın saptanması, bu bakterilerin beyine ulaşma potansiyelini ortaya koymaktadır (88, 121, 122).

Sistemik dolaşımın kan damarlarında gözlenen aterosklerotik periodontal patojenlerin varlığı gösterilmiştir (88). Bu periodontopatojen bakterilerin beyine sistemik dolaşım ile ulaşabilmesinin mümkün olduğunu göstermektedir. Konağın bariyer fonksiyonunu bozma yeteneğine sahip olan *P.gingivalis* potansiyel olarak kan beyin bariyerinin geçirgenliğinde değişikliğe neden olabilmektedir. Beyindeki enfeksiyonlara cevap olarak beta amiloid potansiyel olarak yükselmektedir. Yapılan bir hayvan çalışmasında *P.gingivalis* enjeksiyonunda beyinde IL-1 β , TNF- α ve endotoksin oranının artmış olduğu gözlenmiştir. Periodontitisten etkilenen farelerde bilişsel fonksiyon belirgin şekilde bozulmuştur. Bununla birlikte hipokampus ve kortekste amiloid beta'nın toksik formlarında artış gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda tekrarlanan lipopolisakkaritlere karşı oluşan kronik mikrogial aktivasyonun A β temizlenmesinde daha az etkili olduğu ve

böylece Aβ birikiminde artışa neden olduğu gözlenmiştir (65). Bu bilgilerden yola çıkarak araştırmamızda, Alzheimer hastalığı ile periodontal hastalıkların olası ilişkilerinin değerlendirmeyi hedefledik.

Enflamasyon sırasında uyaranlara cevap olarak ortaya çıkan sitokinlerden IL-1β'nın hem Alzheimer hastalığındaki nöroenflamasyonda hem de periodontal hastalıklarda yükselen değerleri tespit edilmiştir (38, 45, 47, 88, 122). Yapılan çalışmalarda enflamasyon sırasında TREM-1 değerlerinin Alzheimer hastalarında ve periodontal hastalıklarda artış gösterdiği ifade edilmiştir (49, 50, 54, 55, 57). Bu nedenle periodontal durumun AH' da biyokimyasal ilişkisinin değerlendirilmesi için tükürük ve serum IL-1β ve TREM-1 seviyelerine olan etkisini araştırmayı hedefledik.

Yaşlanma ve periodontitis çalışmalarının büyük çoğunluğunda yaşlanma (kronolojik yaşlanma) ile periodontal hastalığın hem prevelansının hem de şiddetinin arttığı vurgulanmıştır, bu durumdan çeşitli yıkıcı mekanizmaların kümülatif etkisi olduğu düşünülmektedir (84). Günümüzde yaşlanma ile birlikte konak cevabının T ve B hücreleri, sitokinler ve NK hücrelerinde olmak üzere ortaya çıkan değişikliklerle etkilendiği düşünülmektedir. Yaşlı kişilerde gözlenen serebrovasküler, kardiovasküler, diyabet, osteoporöz, depresyon ve demans gibi hastalıklar periodontal sorunlara yol açabilmektedir. Bu hastaların yeterli ağız hijeni sağlayamamalarına ve kısmen de hastalıkların sistemik etkisine bağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda yaşlılarda ayrıca plak birikiminin arttığı gösterilmiştir (45, 84). Bu durum diş eti çekilmesi nedeniyle kök yüzeylerinin açığa çıkmasına bağlanabilmektedir. Kök yüzeylerinin ağız ortamına açılması, sert doku yüzey alanını arttırmakta ve sement yüzeyinin mikrobiyal dental plak birikimine yatkın hale getirmektedir. Periodontal hastalığa etki eden bu faktörleri birbirinden ayrı tutmak mümkün değildir (84).

Alzheimer hastalığının neden olduğu motor fonksiyonlardaki azalma, öğrenme, dikkat, hafıza ve bilişsel süreçlerdeki artan hasar hastanın rutin günlük aktivitelerini yapmasına engel olmakta, bu da hastanın oral hijeni ve sağlığı ile ilgili komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır (43). Periodontal hastalıklarda ortaya çıkan enflamasyon oranı; kötü oral hijen bakımı ve yaş ile birlikte artmaktadır. Ayrıca ortaya çıkan firçalamada kanama, diş mobilitesinde artış ve ağız kokusu gibi durumlarda bakıcı yardımı engelleyebilmekte bu da kişinin estetik, fonetik ve fonksiyonel beklentilerine olumsuz etki ederek yaşam kalitesinin daha da kötü olmasına neden olmaktadır (45).

Hafif kognitif bozukluk durumunun zamanla Alzheimer hastalığına dönüşebilmesi ve *Lewy* cisimcikli demansa veya frontotemporal demansa dönüşebilmesi ayrıca

etiyojisinde vasküler, metabolik, depresyonun yer alabilmesi sebebiyle ve aynı zamanda ileri evre AH' da klinikte yapılacak işlemler sırasında yaşanabilecek kooperasyon güçlüğü ve olumsuzluklar sebebiyle çalışmamız hafif/orta evre Alzheimer hastalarından oluşturuldu (66).

Çevresel, kazanılmış ve genetik faktörler periodontal hastalıkların ilerleyişini doğrudan veya dolaylı olarak değiştirebilmekte bu da konak cevabını etkileyebilmektedir. Solunum sistemi hastalığı, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, metabolik sendrom, bilişsel gerileme, obezite ve kanser gibi sistemik hastalıklar ile durumlar periodontal hastalıklara etki edebilmektedir (67). Otoimmün patogenezi mekanizması ile periodontitisin bakteriyel patogenezi büyük benzerlik göstermektedir (84). Sigara kullanımı da periodontal hastalıkların görülme sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır. Sigara periodontal hastalık için majör risk faktörüdür (135). Bu konağın enflamatuvar ve immün cevabına etki etmektedir (68). Sigara kullanan hastaları çalışmamıza dahil etmedik. Bunlar göz önüne alındığında bu yaş grubu hastalarda sistemik sağlıklı hasta varlığı az olsa da Alzheimer hastalığı dışında sistemik hastalığı olan hastaların sayısını az tutmaya çalıştık.

Periodontal tedavi ile proenflamatuvar sitokin seviyesinin düştüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ayrıca hastanın kullanacağı kortikosteroid, antibiyotik ve antienflamatuvar gibi ilaçların konak yanıtını modifiye edebileceğinden hastalardan son 6 ay içerisinde periodontal tedavi gören veya tedavisi devam etmekte olanlar ile kortikosteroid, antibiyotik ve antienflamatuvar gibi ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi (134).

Alzheimer hastalığı ve diş sayısı arasındaki ilişki ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Gatz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diğer faktörler kontrol edildikten sonra 35 yaşından önce dişlerinin yarısını veya daha fazlasını kaybeden kişilerin Alzheimer hastalığı için 1,7 kat daha fazla risk taşıdığı, Japonya' da yapılan benzer bir çalışmada hastaların dişlerinin yarısından fazlasının 50-60 yaşlarına kadar kaybetmesinin AH riskini 2,6 kat arttırdığı, Stein ve arkadaşlarının 144 rahibe üzerinde yaptığı benzer bir çalışmada ise az sayıda dişi olan veya olmayan kişilerin demans için 4,3 kat daha fazla risk taşıdığı tespit edilmiştir (89, 90, 91).

Alzheimer hastalarının diş sayısı ortalaması ile ilgili Türkiye'de yapılan bir çalışmada ortalamanın 5,07 olduğu tespit edilmiştir (69). Dünya Sağlık Örgütü'nün Türkiye'de 68 il 250 yerleşim yerinde 65-74 yaş aralığına sahip 1500 kişinin dahil edildiği bir çalışmada diş sayısı ortalamasının kadınlarda 6,4, erkeklerde ise 7,6 olduğu

gösterilmiştir (70). Çalışmamızda literatürde yer alan yayınlarda göz önüne alınıp ortalama dış sayısı baz alınarak hastaların en az 7 dişi olmasına özen gösterildi.

Dünyada yaygın olarak kullanılan MMSE kolay ve hızlı uygulanabilmekte olup 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Test on bir sorudan oluşmakta ve 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Yapılan test sonucunda hastanın aldığı puan 24-30 puan arası normal, 18-23 puan arası hafif demans, 17 puan ve altı ciddi demans olduğunu işaret etmektedir, ayrıca kolay ve hızlı uygulanabilir oluşu en büyük avantajı olmasının yanında oryantasyon, hafıza, dikkat, hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon, algılama ve visuospasial yetenekleri test etmektedir. MMSE' nin, okuma yazma bilmeyen hastalardaki geçerliliği ve güvenilirliği testin Alzheimer hastalığı olan hastaları bilişsel olarak sağlıklı hastalardan başarılı bir şekilde ayırabilmektedir. 2002 yılında ortalama yaşları 77 olan 71'i demanslı 212 hasta test edilerek Türkiye'deki geçerliliği ve güvenilirliği için farklı uygulayıcılar arasında testin güvenilirliğine bakılmıştır. İki grup arasında toplam puanda anlamlı fark bulunmuştur (61). 23/24 eşik değeri duyarlı ve özgül olarak tespit edilmiştir. MMSE, Türk toplumunda ideal eşik değerin 23/24 seçilerek hafif demans tanısında geçerli ve güvenilir olduğu tespit edilmiştir. Hastaların bilişsel durumunun teşhis edilebilmesi için klinikte yaklaşık on dakika gibi kısa bir süre alması nedeniyle de çalışmamızdaki kontrol grubu hastalarına MMSE testi yapıldı. Hastalardan test sonuç değerleri 24-30 puan arasında olanları çalışmamızda kontrol grubuna dahil ettik. Çalışma grubu hastalarının tanıları kliniğimize yönlendirilmeden uzman tarafından konulduğu için testi uygulamadık.

Periodontal durumlarını değerlendirmek için çalışmamızdaki bütün hastaların, sondalanan cep derinliği, klinik ataşman kaybı, papil kanama indeksi ve plak indeksi değerlerine bakıldı. Periodontal hastalık varlığını ve seviyesini değerlendirmek için sondalama derinliğine bakıldı. Klinik ataşman kaybı ölçüm yapılan zamana kadar olan sürede ortaya çıkan periodontal yıkımı değerlendirmek için tercih edildi. Klinik ataşman kaybı ve sondalama derinliği birlikte değerlendirildiğinde periodontal hastalık derecesi hakkında daha fazla bilgi sunmaktadır. Diş üzerindeki plak miktarı ile diş taşı varlığına bağlı olarak da oral hijyen seviyesini belirlemek için plak indeksi tercih edildi. Diş etindeki kanamayı ifade ederek diş etindeki enflamasyonu belirtmek için papil kanama indeksine bakıldı.

Periodontal hastalık kronik yapıda olup kısa aktif dönemler ve uzun pasif dönemlerden oluşup epizodik bir karakter göstermektedir. Klinik olarak periodontal cep oluşumu, radyografide alveolar kemik kaybı, diş eti ödemi, kanama, iltihabi eksuda gibi

bulgularla teşhis edilmektedir (57). Sondalama cep derinliğinin artması hastalığın sonucunu gösterirken yıkımın oluştuğu zaman hakkında bilgi vermemektedir. Klinik parametrelerin sınırlı olması nedeni ile periodontal hastalığın tespitinde değişik metotlar kullanılmaktadır. Bu tanısal metotlar da daha çok tükürük, serum, bakteri plağı, diş eti dokusu ve DOS örnek olarak tercih edilebilmektedir. Alzheimer hastalığında kullanılan tanısal metotlar ise serum, BOS ve radyolojik görüntüleme yöntemleri olarak sıralanabilir (20). Alzheimer ve periodontal hastalıklarda, vücutta gelişen enflamatuvar cevabı değerlendirmek için de serum, tükürük ve diş eti oluğu sıvısına bakılabilmektedir (71). Çalışmamızda enflamatuvar cevabın sistemik açıdan değerlendirilmesinde biyolojik materyal olarak serum kullanıldı. Lokal olarak üretilen mikrobiyal ve konak mediatörlerini içeren tükürük; kolay, stressiz ve girişimsel olmayan bir toplanma yöntemine sahiptir. Geniş popülasyonlarda periodontal hastalığın değerlendirilmesi açısından düşük maliyetli ve etkin bir yöntem olan tükürük analizi, lokal ve sistemik belirteçleri içermesi nedeniyle periodontitisin belirlenmesinde hastaya özel bir test olma potansiyeli taşımakta olup teşhis sıvısı olarak tükürüğe olan ilgi kan ile kıyaslandığında da artmıştır. Tükürük bağışıklık ve nöroendokrin sistemde yer alan geniş protein topluluğu içermekte olup, ayrıca diş eti oluğu sıvısı ile de ortak peptitler içermektedir (114, 116). DOS esas olarak serum kaynaklı olsa da diş eti oluğuna ilerlerken, enflamatuvar değişimlerin nerede ise tüm özelliklerini yansıtabilecek bir değişime uğramaktadır. Bu özelliklerinden dolayı DOS içeriği ve özellikle enzimatik içeriğin saptanmasının, periodontal hastalık aktivitesinin izlenmesinde yararlı ve güvenilir olduğu gösterilmektedir. DOS'da yer alan doku ve bakteri kaynaklı yıkım enzimlerinin incelenmesi ile aktif periodontal yıkımın olduğu evrelerin tespit edebilmenin mümkün olduğu da gösterilmiştir (119, 120). Alzheimer hasta grubundaki kooperasyon ve çalışma zorluğu sebebiyle diş eti oluğu sıvısı çalışmamızda tercih edilmedi. Beyin omurilik sıvısı yöntemi özel teknik gerektirmesi ve daha invaziv bir yöntem olması nedeniyle çalışmamızda tercih edilmedi. Çalışmamızda tüm hastaların serum ve tükürük örnekleri klinik muayenenin yapıldığı gün sabah saatlerinde ve hastalar dişlerini gün içerisinde fırçalamadan alındı.

ELISA antijen antikor reaksiyonunun enzimatik aktivite ile ölçülmesi esasına dayanan biyokimyasal bir tekniktir. ELISA yönteminde kullanılan reaktiflerin uzun ömürlü olması ve atık maddeleri ile ilgili radyasyon tehlikesi olmaması nedeniyle hızlı bir şekilde RİA(Radioimmunoassay) yöntemine göre sık tercih edilmeye başlanmıştır. ELISA yönteminin en önemli avantajlarından biri de tanı laboratuvarlarında az zamanda çok sayıda örnekle çalışma imkanı sağlamasıdır. Bu testlerin kullanılabilirliğinin artmasıyla birlikte üretimlerinin de yaygınlaşması nedeniyle maliyetlerinde düşme olmuştur. Bu nedenle birçok

hastane ve laboratuvarında ELISA testleri güvenilir ve ekonomik sonuçlar verdiği için sık olarak tercih edilmektedir (103). Çalışmamızda serum ve tükürük IL- 1 β ve TREM-1 seviyeleri ELISA yöntemi ile belirlendi.

Çalışmamızda kontrol grubu hastaları yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından benzer şekilde oluşturuldu çünkü bu faktörler Alzheimer ve periodontal hastalık için birer risk faktörü olarak kabul edilmektedir (121).

Çalışmamızdaki Alzheimer hastalarının yaş ortalamasının 72,4 olduğu tespit edildi. Türkiye’de yapılan bir çalışma Alzheimer hastalarının yaş ortalamasını 67,61 olarak ifade etmiştir (69). Çalışmalarda Alzheimer hastalığı ile ilgili verilerin farklı ülkelerde araştırıldığı çalışmalarda hastaların yaş ortalamasının 65-85 arasında değiştiği gözlenmektedir (72). Çalışmamızdaki yaş ortalamasının bu çalışmalarla benzerlik gösterdiği görülmüştür.

Çalışmamızdaki Alzheimer hastalarında kadınların oranı %53,3 olarak bulundu. Çalışmamız Türkiye’de yapılan ve Alzheimer hastalarındaki kadınların oranının %50 bulunduğu çalışma ile benzerlik göstermiştir (73). Yayınlarda Alzheimer hastalarında kadınların oranını çalışmamızla benzer (%54,3) bulan çalışmalar mevcuttur (74). Yapılan başka benzer bir çalışma Alzheimer hastalarında kadınların oranını bizim çalışmamızdan yüksek (%74,3, %78) bulmuştur (75). Yine benzer başka bir çalışma Alzheimer hastalarında kadınların oranını düşük (%16, %41) bulmuştur (76).

Çalışmamızdaki Alzheimer hastalarında ilköğretim ve altı eğitim düzeyine sahip hastaların oranı %66,7 olarak bulundu. Bu eğitim düzeyine Brezilya’da yapılan bir çalışmada bakıldığında %84, Çin’de yapılan bir çalışmada bakıldığında ise %88,7 olarak bulunmuştur (76, 72). Çalışmamızdaki Alzheimer hastalarının yaş ortalamasının diğer iki çalışmadaki yaş ortalamalarından daha düşük olması nedeniyle eğitim düzeyindeki bu oranın daha düşük olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki Alzheimer hastalarının %93,3’ ünün evli olduğu tespit edildi. Literatürde bu değişkeni daha düşük (%66,7) bulan çalışmalar da mevcuttur (46). Bu oranın çalışmamızda yüksek olması ülkemizdeki sosyo-kültürel yapıdan dolayı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki tüm Alzheimer hastalarının yıllık gelirinin %76,7’ sinin 24000 TL’den fazla olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise %61,3’ nün 24000 TL’den fazla olduğu bulundu. Tüm hastaların %68,9’nun yıllık gelir ortalamasının 24000 TL’den fazla olduğu tespit edildi. Çalışmalarda Alzheimer hastalığı ile ilgili verilerin farklı

ülkelerde araştırıldığı çalışmalarda hastaların yıllık gelirinin 150.000-520.000 TL arasında değiştiği gözlenmektedir (46, 85, 91). Çalışmamızdaki yıllık gelir ortalama sınırı yani 24000 TL, asgari ücret üzerinden hesaplanmış olup bizim ülkemizde ortalama yaşam standardı için gerekli yıllık gelir sınır değerine karşılık gelmektedir.

Çalışmamızda Alzheimer hastalarına ait toplam diş sayısı ortalaması $20 \pm 4,8$ olarak bulundu. Aynı zamanda tek köklü diş sayısı ortalaması $16 \pm 3,2$, çok köklü diş sayısı ortalaması ise $4 \pm 2,13$ olarak tespit edildi. Literatürde farklı ülkelerde yapılmış olan toplam diş sayısı ortalamalarının 4-19 arasında değiştiği çalışmalar mevcuttur (74, 76). Çalışmamızda Alzheimer hastalarındaki toplam diş sayısı ortalaması yaklaşık belirtilen değerlere yakındır.

Çalışmamızda Alzheimer hastaları ve kontrol grubundaki hastalarda benzer sayıda diş mevcuttu. Literatürde diş sayısını çalışmamızdaki gibi benzer bulan çalışmalar bulunmaktadır (81). Başka çalışmalarda diş sayısının daha az bulunduğu da gösterilmiştir (74). Hem kontrol grubu hastalarında hem de Alzheimer hastalarında diş sayısı ortalamasının az olması, iki grupta ileri yaş olması ile beraber kişisel bakım rutinini gerçekleştirme becerisindeki azalma ve bakıcıların oral hijene gösterdiği özenin azalması ve ayrıca dental tedavi geçmişinde tercih edilen radikal çekim kararları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda AH ve bu hastaların yaş, cinsiyet ve sistemik durumlarına göre benzer şekilde oluşturulan kontrol grubu hastalarının periodontal parametre skor değerleri benzer bulundu. Literatürde çalışmamızda değerlendirilen sondalama derinliği, klinik ataşman kaybı ve plak indeksi değerlerini Alzheimer ve kontrol grubu hastalarında benzer bulan çalışmalar mevcuttur (76, 83). Çalışmamızdaki Alzheimer ve kontrol grubundaki hastaların periodontal durumlarına ait değerler bu çalışma ile benzer bulundu (76). Yapılan başka bir çalışmada ise periodontal durum değerleri Alzheimer hastalarında kontrol grubu hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (80). Alzheimer hastalarının motor fonksiyonundaki azalmaya da bağlı olarak diş fırçalama alışkanlığı kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen periodontal durum değerlerinin hem AH' da hem de kontrol grubu hastalarında benzer bulunması, AH' da daha az sayıda diş bulunmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının serum ve tükürük IL-1 β seviyeleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak sonuç benzer bulundu. Yasutake ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Alzheimer ve nörolojik olarak sağlıklı kontrol grupları arasında serum IL-1 β seviyeleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (94). Alzheimer

hastası ve nörolojik olarak sağlıklı yaşlı bireylerin değerlendirildiği serum pro ve antienflamatuvar belirteçlerinin incelendiği De Luigi ve ark. yaptığı bir çalışmada serum IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonist (IL-1Ra) seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (95). Hem Pirttila ve arkadaşlarının hem de Lanzrein ve ark. yaptığı çalışmalarda da Alzheimer ve nörolojik olarak sağlıklı kontrol grupları arasında serum IL-1 β seviyeleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (96, 97). Ancak serum IL-1 β seviyesini Alzheimer hastalarında daha yüksek tespit eden çalışmalarda literatürde mevcuttur. Hem Zuliani ve arkadaşları hem de Licastro ve arkadaşları serum IL-1 β seviyelerini Alzheimer hastalarında nörolojik olarak sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek bulmuşlardır (92, 93). Periodontitis varlığında serum IL-1 β seviyesinin yükseldiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (98, 99). Tükürük IL-1 β seviyesini periodontitisi olan bireylerde periodontitisi olmayan bireylere göre daha yüksek bulan çalışmalar mevcuttur (100, 101). Alzheimer ve kontrol grubu hastalarımız arasında IL-1 β seviyesinde fark bulunmamasının, diğer çalışmalardan farklı olarak hem Alzheimer hem de kontrol grubu hastalarında periodontitis varlığının serum IL-1 β seviyelerine etki edebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda yaptığımız analizde 31 hastanın olduğu kontrol grubundaki 22 hastanın değeri, 30 hastadan oluşan Alzheimer grubundaki 21 hastanın serum IL-1 β seviyesi okunabilen değerin dışında olarak adlandırılan değerde okundu. Testin okunabilen minimum sınırın altına denk gelen ve belli bir sayısal değer vermeyen bu sonuç için 0 değeri yazılarak istatistiksel analiz yapıldı. Burada yapılan analiz sonucunda serum IL-1 β seviyesindeki sonuncun benzer çıkmasının bir nedeni de analiz yönteminden kaynaklanabileceğini düşündürdü. Ancak literatürde Alzheimer hastalarının tükürük IL-1 β seviyelerine dair herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Çalışmamızın Alzheimer hastalarında tükürük IL-1 β seviyelerine dair yapılan ilk çalışma olması ve çalışmamızda periodontitisi olmayan Alzheimer ve kontrol gruplarının bulunmaması bu seviyenin daha detaylı yorumlanabilmesini güçleştirmektedir.

Çalışmamızdaki Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının serum ve tükürük TREM-1 değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu. TREM-1; nötrofil, monosit, makrofaj yüzeyinde bulunan, TLR tarafından başlatılan enflamatuvar yanıtı arttıran ve sinyal yollarını DAP12 molekülünün yardımı ile aktive eden immünoglobulin süper ailesi reseptör üyesidir. TREM-1 ile ilişkili yapılan çalışmalarda bakteri varlığında TREM-1 ifadesinin nötrofil ve monositlerde arttığı tespit edilmiştir (56, 57). Mikroglialının amiloid beta fagositozu yoluyla Alzheimer hastalığındaki etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (52, 53).

Periodontitis bakteri kaynaklı, konağın biyofilme maruz kalması ve periodontopatojen ile konağın bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimden kaynaklanan ve diş destekli dokuların aşırı enflamasyonuna ve yıkımına neden olan enflamatuvar bir hastalıktır (54). Periodontitiste gözlenen yıkımın gram pozitif fakültatif mikroorganizmalardan gram negatif anaeroblara geçiş ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (57). Periodontitis ile en sık ilişkili bakteriler *P.gingivalis*, *T. forsythia* ve *T.denticola* tarafından oluşturulan kırmızı kompleks grubudur (55). *P. gingivalis*'in nötrofiller ve monositlerde TREM-1 üretimini uyararak proinflamatuvar sitokinlerin daha fazla salınmasıyla periodontal doku yıkımına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (55, 107, 111, 112).

Bostancı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TREM-1'in sağlıklı diş etine sahip hastalarla karşılaştırıldığında agresif ve kronik periodontitisi olan hastalarda arttığı bulunmuş fakat iki periodontitis arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir (55).

Son zamanlarda ki benzer bir çalışma periodontitisli hastaların tükürük ve serumda sTREM-1 düzeylerinin yükseldiğini ve sTREM-1 düzeylerinin hastalığın şiddeti ile arttığını göstermiştir ancak kronik ve agresif periodontitis arasında TREM-1 seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (109, 110). Bizim çalışmamızda da periodontal olarak sağlıklı grubunun olmaması istatistiksel olarak benzer sonuç vermesinin nedeni olabileceğini düşündürmektedir.

Periodontitis ile ilişkili bakterilerin monositlerde TREM-1'i arttırabildiği ve bunun da hücreler tarafından IL-1 β salgılanmasını seçici olarak arttırabildiği yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (55, 117). Yine benzer bir çalışmada da yakın sonuçlar bulunmuştur (54).

Kırmızı kompleks bakterileri ve TREM-1 arasında pozitif korelasyonun olduğu ayrıca tükürükteki IL-1 β ve TREM-1 konsantrasyonları arasında da pozitif korelasyonun olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (55, 112)

TREM-1'in çeşitli enflamatuvar hastalıklarda TNF-a, IL-1 β gibi sitokinlerin artan salınımını uyardığı gösterilmiştir (49, 54). Başka bir çalışmada da *P.gingivalis* tarafından monositlerden TREM-1 salınımının arttığı gösterilmiştir (50). Yapılan benzer in vitro çalışmalarda periodontitisli hastalarda TREM-1 seviyelerinin periodontal olarak sağlıklı hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (106, 107, 108, 110).

Alzheimer hastalığı amiloid beta birikmesi ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Yapılan çok sayıdaki çalışma beyinde fagosit olarak bulunan mikroglianın Alzheimer hastalığında aktive olduğu amiloid beta fagositozu yoluyla amiloid plaklarının

oluşumunu önlemeye çalıştığı gösterilmiştir (60). TREM-1'in amiloid beta nöropatolojisini etkileyerek Alzheimer hastalığında etkili olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (53).

Jiang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada TREM-1'in Alzheimer hastalığını şiddetlendirdiğini göstermişlerdir (102). Yapılan başka çalışmada da TREM-1 aktivasyonunun Alzheimer hastalığı patogeneze ve ilerlemesine etki ettiği tespit edilmiştir (51, 104). Alzheimer hastalarının serumunda TREM-1'in artmış olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (104, 105). İn vitro bir çalışmada ise TREM-1'in Alzheimer hastalığının nöropatolojisini iyileştirerek hastalığın ilerlemesinde koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (60). Öztürk ve arkadaşlarının yaşlı bireylerde TREM-1 seviyelerini değerlendirdikleri bir çalışmada ise, tükürük TREM-1 periodontitis ve kontrol grubunda benzer olduğunu göstermişlerdir (49). Alzheimer ve kontrol grubu hastalarımız arasında TREM-1 seviyesinde fark bulunmamasının hem Alzheimer hem de kontrol grubu hastalarında periodontitis varlığının serum TREM-1 seviyesine etki edebileceğini düşündürmektedir. Literatürde Alzheimer hastalarının tükürük TREM-1 seviyelerine dair herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Çalışmamızın Alzheimer hastalarında tükürük TREM-1 seviyelerine dair yapılan ilk çalışma olması ve çalışmamızda periodontitis olmayan Alzheimer ve kontrol gruplarının bulunmaması bu seviyenin daha detaylı yorumlanabilmesini güçleştirmektedir. Yorumun yapılabilmesi için geniş popülasyonda yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca periferik dolaşımdaki sitokin seviyeleri örnek toplama, işleme, saklama ve hastanın örnek alınmadan önceki davranışı gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir; örneğin alındığı saat, hastanın beslenme durumu, akut stres, saklama şekli, süresi, antikoagulan seçimi sitokin seviyelerine etki edebilmektedir (115). Bizim çalışmamızda örneklerin alınma saatlerinin sabit olmayışı, hastaların açlık durumlarının bilinmemesi sitokin seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasına neden olabileceğini düşündürmektedir.

Tükürüğün de biyo-belirteçlerin tespiti için kullanılmasında avantajlarının yanı sıra dezavantajları mevcuttur. Gün içerisinde tükürük salgılanmasındaki değişiklikler, içeriğindeki belirteçlerin konsantrasyonunu etkilemektedir. Bunun yanı sıra tükürük örneği elde edilmesi sırasında kullanılan uyarılmış-uyarılmamış tükürük alma yöntemi de tükürüğün içeriğini etkileyen faktörler arasındadır (114, 116). Çalışmalarda sıklıkla uyarılmamış tükürük tercih edildiğinden çalışmamızda uyarılmamış tükürük örneği almayı tercih ettik.

Serebrospinal sıvı biyobelirteçleri genellikle beynin patolojik değişikliklerini plazmadan daha hassas bir şekilde yansıtmaktadır (104, 105). Bu da TREM konsantrasyonu açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamız ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran 31 Alzheimer olmayan hasta ile 30 Alzheimer hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, tüm ağız diş sayıları, sondalanan cep derinliği, klinik ataşman kaybı, papil kanama indeksi ve plak indeksi değerleri kaydedildi. Hastalardan tükürük ve serum örnekleri alınarak, IL-1 β ve TREM-1 seviyeleri ELISA yöntemi ile incelendi. Elde edilen bulgular parametrik ve non-parametrik yöntemlerle değerlendirildi.

Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar şöyle özetlenebilir;

Serum ve tükürük IL-1 β ve TREM-1 seviyeleri Alzheimer ile kontrol grubu arasında benzer bulundu.

Alzheimer hastaları ve kontrol grubu hastaların tüm ağız ölçümleri ve radyografik incelemeleri sonrasında hastaların tümüne periodontitis tanısı kondu.

Çalışmamız bulguları Alzheimer ile periodontal hastalık ilişkisinde nörolog ve periodontist işbirliği ile ileri yaşlardaki bireylerde ağız sağlığına dikkat çekilmiştir.

Periodontitis ve Alzheimer hastalığı toplum yaş ortalamalarının giderek artması nedeniyle daha önemli bir hastalık haline gelecektir.

İlerleyen yaşla birlikte bireylerde diş kayıpları sayısında da artış görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Mortensen, E. L., Høgh, P. A gender difference in the association between APOE genotype and age-related cognitive decline. *Neurology*. 2001; 89-95.
2. Fitzpatrick, A. L., Kuller, L. H., Lopez, O. L., Kawas, C. H., Jagust, W. Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *Journal of the neurological sciences*. 2005; 229, 43-49.
3. Bertram, L., Tanzi, R. E. The current status of Alzheimer's disease genetics: what do we tell the patients?. *Pharmacological research*. 2004; 50(4), 385-396.
4. Gurvit, H., Emre, M., Tinaz, S., Bilgic, B., Hanagasi, H., Sahin, H., et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. 2008; 67-76.
5. Howard, Jimmy L. *Current veterinary therapy 3: food animal practice*. WB Saunders Company. 1993.
6. Pastor, P., Goate, A. M. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Current psychiatry reports*. 2004; 6(2), 125-133.
7. Tanzi, R. E., Bertram, L. New frontiers in Alzheimer's disease genetics. *Neuron*. 2001; 32(2), 181-184.
8. Altmann, A., Tian, L., Henderson, V. W., Greicius, M. D., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Investigators. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. *Annals of neurology*. 2014; 75(4), 563-573.
9. Farlow, M. R., Evans, R. M. Pharmacologic treatment of cognition in Alzheimer's dementia. *Neurology*. 1998; 51, S36-S44.
10. Barnes, D. E., Yaffe, K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*. 2011; 10(9), 819-828.
11. Ganguli, M., Dodge, H. H., Chen, P., Belle, S., DeKosky, S. T. Ten-year incidence of dementia in a rural elderly US community population: the MoVIES Project. *Neurology*. 2000; 54(5), 1109-1116.

12. Gao, S., Hendrie, H. C., Hall, K. S., Hui, S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Archives of general psychiatry*. 1998; 55(9), 809-815.
13. Jones-Davis, D. M., Buckholtz, N. The impact of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2: what role do public-private partnerships have in pushing the boundaries of clinical and basic science research on Alzheimer's disease?. *Alzheimer's & Dementia*. 2015; 11(7), 860-864.
14. Solomon, A., Mangialasche, F., Richard, E., Andrieu, S., Bennett, D. A., Breteler, M., Skoog, I. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *Journal of internal medicine*. 2014; 275(3), 229-250.
15. Glenner, G. G., Wong, C. W. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and biophysical research communications*. 1984; 120(3), 885-890.
16. Masters, C. L., Simms, G., Weinman, N. A., Multhaup, G., McDonald, B. L., Beyreuther, K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1985; 82(12), 4245-4249.
17. Bird, T. D., Miller, B. L. Alzheimer's disease and other dementias. *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 2005; 16(2), 2393.
18. Bennett, D. A., Schneider, J. A., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Arnold, S. E. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Archives of neurology*. 2004; 61(3), 378-384.
19. Braak, H., Braak, E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*. 1991; 82(4), 239-259.
20. Akdemir, Ü. Ö., Kapucu, L. Ö. Demans Hastasının Değerlendirilmesinde Nükleer Tıp Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry*. 2003; 4(1), 42-51.
21. Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., Kent Jr, R. L. Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*. 1998; 25(2), 134-144.

22. Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Greenwell, H. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*. 2018; 89, S173-S182.
23. Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J. L., Marcenes, W. Global burden of severe tooth loss: a systematic review and meta-analysis. *Journal of dental research*. 2014; 93, 20S-28S.
24. Chapple, I. L., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Griffin, T. J. 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. *Journal of periodontology*. 2018; 89, S74-S84.
25. Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., Papapanou, P. N. Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017; 3(1), 1-14.
26. Prince, M. J. World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Disease International*. 2015.
27. Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L., Jepsen, S., Kornman, K. S., Tonetti, M. S. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology*. 2018; 89, S1-S8.
28. Lang, N. P., Bartold, P. M. Periodontal health. *Journal of periodontology*. 2018; 89, S9-S16.
29. Knowles, J. W., Burgett, F. G., Nissle, R. R., Shick, R. A., Morrison, E. C., Ramfjord, S. P. Results of periodontal treatment related to pocket depth and attachment level. 1979.
30. Tonetti, M. S., Eickholz, P., Loos, B. G., Papapanou, P., Van Der Velden, U., Armitage, G., Kocher, T. 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. *Journal of clinical periodontology*. 2015; 42, S5-S11.
31. Mariotti, A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Annals of periodontology*. 1999; 4(1), 7-17.

32. Tonetti, M. S., Greenwell, H., Kornman, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*. 2018; 89, S159-S172.
33. Zekeridou, A., Giannopoulou, C., Cancela, J., Courvoisier, D., Mombelli, A. Effect of initial periodontal therapy on gingival crevicular fluid cytokine profile in subjects with chronic periodontitis. *Clinical and experimental dental research*. 2017; 3(2), 62-68.
34. Dinarello, C. A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunological reviews*. 2018; 281(1), 8-27.
35. Bidwell J, Keen L, Gallagher G, Kimberly R, Huizinga T, Mcdermott MF, Oksenberg J, McNicholl J, Pociot F, Hardt C, D'alfonso S. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. *Genes Immun*. 1999; 1:3-19.
36. Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K., Taylor, R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012; 55(1), 21-31.
37. Griffin, W. S. T., Mrak, R. E. Interleukin-1 in the genesis and progression of and risk for development of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *Journal of leukocyte biology*. 2002; 72(2), 233-238.
38. Watts, A., Crimmins, E. M., Gatz, M. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2008; 4(5), 865.
39. Wu, Z., Nakanishi, H. Connection between periodontitis and Alzheimer's disease: possible roles of microglia and leptomeningeal cells. *Journal of pharmacological sciences*. 2014; 14(11).
40. Ghezzi, E. M., Ship, J. A. Dementia and oral health. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2000; 89(1), 2-5.
41. Cicciù, M., Matakacena, G., Signorino, F., Brugaletta, A., Cicciù, A., Bramanti, E. Relationship between oral health and its impact on the quality life of Alzheimer's disease patients: a supportive care trial. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2013; 6(9), 766.

42. Syrjälä, A. M. H., Ylöstalo, P., Ruoppi, P., Komulainen, K., Hartikainen, S., Sulkava, R., Knuuttila, M. Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. *Gerodontology*. 2012; 29(1), 36-42.
43. Cerajewska, T. L., Davies, M., West, N. X. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. *British dental journal*. 2015; 218(1), 29.
44. Batty, G. D., Li, Q., Huxley, R., Zoungas, S., Taylor, B. A., Neal, B., Patel, A. Oral disease in relation to future risk of dementia and cognitive decline: prospective cohort study based on the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation. *European Psychiatry*. 2013; 28(1), 49-52.
45. Stein, P. S., Steffen, M. J., Smith, C., Jicha, G., Ebersole, J. L., Abner, E., Dawson III, D. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2012; 8(3), 196-203.
46. Holmer, J., Eriksdotter, M., Schultzberg, M., Pussinen, P. J., Buhlin, K. Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study. *Journal of clinical periodontology*. 2018; 45(11), 1287-1298.
47. Kamer, A. R., Craig, R. G., Pirraglia, E., Dasanayake, A. P., Norman, R. G., Boylan, R. J., Leon, M. J. TNF- α and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *Journal of neuroimmunology*. 2009; 216(1-2), 92-97.
48. Ford, J. W., McVicar, D. W. TREM and TREM-like receptors in inflammation and disease. *Current opinion in immunology*. 2009; 21(1), 38-46.
49. Öztürk, V. Ö., Belibasakis, G. N., Emingil, G., Bostanci, N. Impact of aging on TREM-1 responses in the periodontium: a cross-sectional study in an elderly population. *BMC infectious diseases*. 2016; 16(1), 429.
50. Varanat, M., Haase, E. M., Kay, J. G., Scannapieco, F. A. Activation of the TREM-1 pathway in human monocytes by periodontal pathogens and oral commensal bacteria. *Molecular oral microbiology*. 2017; 32(4), 275-287.
51. Carrasquillo, M. M., Allen, M., Burgess, J. D., Wang, X., Strickland, S. L., Aryal, S., Nair, A. A candidate regulatory variant at the TREM gene cluster associates with

- decreased Alzheimer's disease risk and increased TREML1 and TREM2 brain gene expression. *Alzheimer's & Dementia*. 2017; 13(6), 663-673.
52. Saadipour, K. TREM1: A potential therapeutic target for Alzheimer's disease. *Neurotoxicity research*. 2017; 32(1), 14-16.
 53. Liu, Y. S., Yan, W. J., Tan, C. C., Li, J. Q., Xu, W., Cao, X. P., Yu, J. T. Common Variant in TREM1 Influencing Brain Amyloid Deposition in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Neurotoxicity Research*. 2020; 37(3), 661-668.
 54. Chen, S. S., Wang, K., Zhao, J., Wu, W. C., Wu, Y. F., Zhao, L. Increased expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and 2 in inflamed human gingiva. *Journal of periodontal research*. 2017; 52(3), 512-521.
 55. Willi, M., Belibasakis, G. N., Bostanci, N. Expression and regulation of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in periodontal diseases. *Clinical & Experimental Immunology*. 2014; 178(1), 190-200.
 56. Lemarié, J., Gibot, S. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1: Diagnosis or Prognosis?. *Critical care clinics*. 2020; 36(1), 41-54.
 57. Rudick, C. P., Miyamoto, T., Lang, M. S., Agrawal, D. K. Triggering receptor expressed on myeloid cells in the pathogenesis of periodontitis: potential novel treatment strategies. *Expert review of clinical immunology*. 2017; 13(12), 1189-1197.
 58. He, Y., Yang, Q., Wang, X., Jia, A., Xie, W., Zhou, J. Inhibition of Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cell-1 Alleviates Acute Gouty Inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2019.
 59. Pelham, C. J., Pandya, A. N., Agrawal, D. K. Triggering receptor expressed on myeloid cells receptor family modulators: a patent review. *Expert opinion on therapeutic patents*. 2014; 24(12), 1383-1395.
 60. Jiang, T., Zhang, Y. D., Gao, Q., Zhou, J. S., Zhu, X. C., Lu, H., Yu, J. T. TREM1 facilitates microglial phagocytosis of amyloid beta. *Acta neuropathologica*. 2016; 132(5), 667-683.
 61. Gluhm, S., Goldstein, J., Loc, K., Colt, A., Van Liew, C., Corey-Bloom, J. Cognitive performance on the mini-mental state examination and the montreal cognitive assessment across the healthy adult lifespan. *Cognitive and behavioral neurology: official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*. 2013; 26(1), 1.

62. Itzhaki, R. F., Wozniak, M. A., Appelt, D. M., Balin, B. J. Infiltration of the brain by pathogens causes Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2004; 25(5), 619-627.
63. Zhu, X., Raina, A. K., Perry, G., Smith, M. A. Alzheimer's disease: the two-hit hypothesis. *The Lancet Neurology*. 2004; 3(4), 219-226.
64. Riviere, G. R., Riviere, K. H., Smith, K. S. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral microbiology and immunology*. 2002; 17(2), 113-118.
65. Ishida, N., Ishihara, Y., Ishida, K., Tada, H., Funaki-Kato, Y., Hagiwara, M., Matsushita, K. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *NPJ aging and mechanisms of disease*. 2017; 3(1), 1-7.
66. Olin, J. T., Schneider, L. S., Katz, I. R., Meyers, B. S., Alexopoulos, G. S., Breitner, J. C., Krishnan, K. R. R. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *The American journal of geriatric psychiatry*. 2002; 10(2), 125-128.
67. Linden, G. J., Lyons, A., Scannapieco, F. A. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *Journal of periodontology*. 2013; 84, S8-S19.
68. Koundouros, E., Odell, E., Coward, P., Wilson, E. R., Palmer, R. M. Soluble adhesion molecules in serum of smokers and non-smokers, with and without periodontitis. *Journal of periodontal research*. 1996; 31(8), 596-599.
69. Hatipoglu, M. G., Kabay, S. C., Güven, G. The clinical evaluation of the oral status in Alzheimer-type dementia patients. *Gerodontology*. 2011; 28(4), 302-306.
70. Çilingir, O., Adapınar, B. D. Ö., Aras, B. D., Gökalp, E. E., Özkan, S., Arslan, S., Artan, S. Türk Popülasyonunda APOE Polimorfizmleri ve Alzheimer Hastalığı Arasındaki İlişki. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2019.
71. Leung, R., Proitsi, P., Simmons, A., Lunnon, K., Güntert, A., Kronenberg, D., Vellas, B. Inflammatory proteins in plasma are associated with severity of Alzheimer's disease. *PloS one*. 2013; 8(6).
72. Chen, J. M., Jiang, G. X., Li, Q. W., Zhou, Z. M., Cheng, Q. Increased serum levels of interleukin-18,-23 and-17 in chinese patients with Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2014; 38(5-6), 321-329.

73. Kızıllarslanoğlu, M. C., Kara, Ö., Yeşil, Y., Kuyumcu, M. E., Öztürk, Z. A., Cankurtaran, M., Şener, B. Alzheimer disease, inflammation, and novel inflammatory marker: resistin. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2015; 45(5), 1040-1046.
74. Aragon, F., Zea-Sevilla, M. A., Montero, J., Sancho, P., Corral, R., Tejedor, C., Albaladejo, A. Oral health in Alzheimer's disease: A multicenter case-control study. *Clinical oral investigations*. 2018; 22(9), 3061-3070.
75. Stein, P. S., Steffen, M. J., Smith, C., Jicha, G., Ebersole, J. L., Abner, E., Dawson III, D. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2012; 8(3), 196-203.
76. Cestari, J. A. F., Fabri, G. M. C., Kalil, J., Nitrini, R., Jacob-Filho, W., Siqueira, S. R. D. Oral Infections and Cytokine Levels in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Controls. *Journal of Alzheimers Disease*. 2016; vol 52, pg 1479.
77. Dale, B. A. Periodontal epithelium: a newly recognized role in health and disease. *Periodontology 2000*. 2002; 30(1), 70-78.
78. Seymour, G. J., Gemmell, E. Cytokines in periodontal disease: where to from here?. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2001; 59(3), 167-173.
79. Rolim, T. D. S., Fabri, G. M. C., Nitrini, R., Anghinah, R., Teixeira, M. J., Siqueira, J. T. T. D. Siqueira, S. R. D. T. D. Evaluation of patients with Alzheimer's disease before and after dental treatment. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2014; 72(12), 919-924.
80. Martande, S. S., Pradeep, A. R., Singh, S. P., Kumari, M., Suke, D. K., Raju, A. P., Chatterji, A. Periodontal health condition in patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. 2014; 29(6), 498-502.
81. Tiisanoja, A., Syrjälä, A. M., Tertsonen, M., Komulainen, K., Pesonen, P., Knuuttila, M., Ylöstalo, P. Oral diseases and inflammatory burden and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or older. *Special Care in Dentistry*. 2019; 39(2), 158-165.
82. Yılmaz, N. Kan-beyin bariyerinin Fizyopatolojisi. *Van Tıp Dergisi*. 2006; 13(1), 25-27.
83. Ship, J. A., Puckett, S. A. Longitudinal study on oral health in subjects with Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1994; 42(1), 57-63.

84. Özcan, M., Haytaç, M. C. Yaş ve Periodontal Sağlık. Türkiye Klinikleri Periodontology-Special Topics. 2019; 5(3), 20-24.
85. Noble, J. M., Borrell, L. N., Papapanou, P. N., Elkind, M. S. V., Scarmeas, N., Wright, C. B. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009; 80(11), 1206-1211.
86. Costa, J., Williams, T. F., Albert, M. S., Butters, N. M., Folstein, M. F., Gilman, S., Katz, I. R. Early identification of Alzheimer's disease and related dementias. *American Family Physician*. 1997; 55(4), 1303-1314.
87. Samanta, M. K., Wilson, B., Santhi, K., Kumar, K. S., Suresh, B. Alzheimer disease and its management: a review. *American journal of therapeutics*. 2006; 13(6), 516-526.
88. Kamer, A. R., Craig, R. G., Dasanayake, A. P., Brys, M., Glodzik-Sobanska, L., Leon, M. J. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimer's & Dementia*. 2008; 4(4), 242-250.
89. Stein, P. S., Desrosiers, M., Donegan, S. J., Yepes, J. F., Kryscio, R. J. Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun study. *The Journal of the American Dental Association*. 2007; 138(10), 1314-1322.
90. Kondo, K., Niino, M., Shido, K. A case-control study of Alzheimer's disease in Japan—significance of life-styles. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 1994; 5(6), 314-326.
91. Gatz, M., Mortimer, J. A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Berg, S., Reynolds, C. A., Pedersen, N. L. Potentially modifiable risk factors for dementia in identical twins. *Alzheimer's & Dementia*. 2006; 2(2), 110-117.
92. Licastro, F., Pedrini, S., Caputo, L., Annoni, G., Davis, L. J., Ferri, C., Grimaldi, L. M. E. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and α -1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: peripheral inflammation or signals from the brain?. *Journal of neuroimmunology*. 2000; 103(1), 97-102.
93. Zuliani, G., Ranzini, M., Guerra, G., Rossi, L., Munari, M. R., Zurlo, A., Fellin, R. Plasma cytokines profile in older subjects with late onset Alzheimer's disease or vascular dementia. *Journal of psychiatric research*. 2007; 41(8), 686-693.

94. Yasutake, C., Kuroda, K., Yanagawa, T., Okamura, T., Yoneda, H. Serum BDNF, TNF- α and IL-1 β levels in dementia patients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2006; 256(7), 402-406.
95. De Luigi, A., Fragiaco, C., Lucca, U., Quadri, P., Tettamanti, M., De Simoni, M. G. Inflammatory markers in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Mechanisms of ageing and development*. 2001; 122(16), 1985-1995.
96. Pirttila, T., Mehta, P. D., Frey, H., Wisniewski, H. M. α 1-Antichymotrypsin and IL-1 β are not increased in CSF or serum in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 1994; 15(3), 313-317.
97. Lanzrein, A. S., Jobst, K. A., Thiel, S., Jensenius, J. C., Sim, R. B., Perry, V. H., Sim, E. Mannan-binding lectin in human serum, cerebrospinal fluid and brain tissue and its role in Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 1998; 9(7), 1491-1495.
98. Kornman, K. S., Page, R. C., Tonetti, M. S. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*. 1997; 14(1), 33-53.
99. Kornman, K. S. Interleukin 1 genetics, inflammatory mechanisms, and nutrigenetic opportunities to modulate diseases of aging. *The American journal of clinical nutrition*. 2006; 83(2), 475S-483S.
100. Rangbulla, V., Nirola, A., Gupta, M., Batra, P., Gupta, M. Salivary IgA, interleukin-1 β and MMP-8 as salivary biomarkers in chronic periodontitis patients. *Chin J Dent Res*. 2017; 20(1), 43-51.
101. Yoshida, R. A., Gorjão, R., Mayer, M. P. A., Corazza, P. F. L., Guare, R. O., Ferreira, A. C. F. M., Santos, M. T. B. R. Inflammatory markers in the saliva of cerebral palsy individuals with gingivitis after periodontal treatment. *Brazilian oral research*. 2019; 33.
102. Jiang, T., Sun, Q., Chen, S. Oxidative stress: A major pathogenesis and potential therapeutic target of antioxidative agents in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*. 2016; 147, 1-19.
103. Gan, S. D., Patel, K. R. Enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Invest Dermatol*. 2013; 133(9), e12.
104. Jiang, T., Gong, P. Y., Tan, M. S., Xue, X., Huang, S., Zhou, J. S., Zhang, Y. D. Soluble TREM1 concentrations are increased and positively correlated with total tau

- levels in the plasma of patients with Alzheimer's disease. *Aging clinical and experimental research*. 2019; 31(12), 1801-1805.
105. Sao, T., Yoshino, Y., Yamazaki, K., Ozaki, Y., Mori, Y., Ochi, S., Ueno, S. I. TREM1 mRNA expression in leukocytes and cognitive function in Japanese patients with alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018; 64(4), 1275-1284.
 106. Bostanci, N., Thurnheer, T., Belibasakis, G. N. Involvement of the TREM-1/DAP12 pathway in the innate immune responses to *Porphyromonas gingivalis*. *Molecular immunology*. 2011; 49(1-2), 387-394.
 107. Bostanci, N., Thurnheer, T., Aduse-Opoku, J., Curtis, M. A., Zinkernagel, A. S., Belibasakis, G. N. *Porphyromonas gingivalis* regulates TREM-1 in human polymorphonuclear neutrophils via its gingipains. *PLoS One*. 2013; 8(10).
 108. Bostanci, N., Belibasakis, G. N. Doxycycline inhibits TREM-1 induction by *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2012; 66(1), 37-44.
 109. Bostanci, N., Öztürk, V. Ö., Emingil, G., Belibasakis, G. N. Elevated oral and systemic levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) in periodontitis. *Journal of dental research*. 2013; 92(2), 161-165.
 110. Bisson, C., Massin, F., Lefevre, P. A., Thilly, N., Miller, N., Gibot, S. Increased gingival crevicular fluid levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM)-1 in severe periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2012; 39(12), 1141-1148.
 111. Liang, S., Domon, H., Hosur, K. B., Wang, M., Hajishengallis, G. Age-related alterations in innate immune receptor expression and ability of macrophages to respond to pathogen challenge in vitro. *Mechanisms of ageing and development*. 2009; 130(8), 538-546.
 112. Belibasakis, G. N., Öztürk, V. Ö., Emingil, G., Bostanci, N. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (sTREM-1) in gingival crevicular fluid: Association with clinical and microbiologic parameters. *Journal of periodontology*. 2014; 85(1), 204-210.
 113. Darveau, R. P., Tanner, A., Page, R. C. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology 2000*. 1997; 14(1), 12-32.

114. Haytaç, M. C., Özçelik, O. Tükürük, Kan ve Ürünleri, Dişeti Oluğu Sıvısı ve Peri-İmplant Oluğu Sıvısı: Teşhis ve Tedavideki Önemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences Special Topics*. 2014; 5(1), 9-12.
115. Zhou, X., Fragala, M. S., McElhaney, J. E., Kuchel, G. A. Conceptual and methodological issues relevant to cytokine and inflammatory marker measurements in clinical research. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2010; 13(5), 541.
116. Munro, C. L., Grap, M. J., Elswick Jr, R. K., McKinney, J., Sessler, C. N., Hummel III, R. S. Oral health status and development of ventilator-associated pneumonia: a descriptive study. *American Journal of Critical Care*. 2006; 15(5), 453-460.
117. Dubar, M., Carrasco, K., Gibot, S., Bisson, C. Effects of *Porphyromonas gingivalis* LPS and LR 12 peptide on TREM-1 expression by monocytes. *Journal of clinical periodontology*. 2018; 45(7), 799-805.
118. van der Poll, T., Büller, H. R., ten Cate, H., Wortel, C. H., Bauer, K. A., van Deventer, S. J., ten Cate, J. W. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *New England Journal of Medicine*. 1990; 322(23), 1622-1627.
119. Eley, B. M., Cox, S. W. The relationship between gingival crevicular fluid cathepsin B activity and periodontal attachment loss in chronic periodontitis patients: a 2-year longitudinal study. *Journal of periodontal research*. 1996; 31(6), 381-392.
120. Deinzer, R., Mossanen, B. S., Herforth, A. Methodological considerations in the assessment of gingival crevicular fluid volume. *Journal of clinical periodontology*. 2000; 27(7), 481-488.
121. Teixeira, F. B., Saito, M. T., Matheus, F. C., Prediger, R. D., Yamada, E. S., Maia, C. S., Lima, R. R. Periodontitis and Alzheimer's disease: a possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. *Frontiers in aging neuroscience*. 2017; 9, 327.
122. Kamer, A. R., Dasanayake, A. P., Craig, R. G., Glodzik-Sobanska, L., Bry, M., De Leon, M. J. Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2008; 13(4), 437-449.
123. Selekler, K. Alois alzheimer ve alzheimer hastalığı. *Türk Geriatri Dergisi*. 2010; 13(3), 9-14.

124. Reisberg, B., Jamil, I. A., Khan, S., Monteiro, I., Torossian, C., Ferris, S., Kluger, A. Staging dementia. Principles and practice of geriatric psychiatry. 2011; 3, 162-169.
125. Marcus, A. J., Hajjar, D. P. Vascular transcellular signaling. Journal of lipid research. 1993; 34(12), 2017-2031.
126. Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R., Carranza, F. A. Carranza's clinical periodontology. Elsevier health sciences. 2011.
127. Muthukumar, S., Suresh, R. Community periodontal index of treatment needs index: An indicator of anaerobic periodontal infection. Indian Journal of Dental Research. 2009; 20(4), 423.
128. Saygun, I., Yapar, M., Özdemir, A., Kubar, A., Slots, J. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus type 1 in periodontal abscesses. Oral microbiology and immunology. 2004; 19(2), 83-87.
129. Weidlich, P., Cimdões, R., Pannuti, C. M., Oppermann, R. V. Association between periodontal diseases and systemic diseases. Brazilian oral research. 2008; 22, 32-43.
130. Kinane, D. F., Mark Bartold, P. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. Periodontology 2000. 2007; 43(1), 278-293.
131. Hugoson, A., Norderyd, O. Has the prevalence of periodontitis changed during the last 30 years. Journal of clinical periodontology. 2008; 35, 338-345.
132. Huang, S., Li, Z., He, T., Bo, C., Chang, J., Li, L., Xu, J. Microbiota-based signature of gingivitis treatments: a randomized study. Scientific reports. 2016; 6(1), 1-9.
133. Pussinen, P. J., Vilkkuna-Rautiainen, T., Alftan, G., Palosuo, T., Jauhiainen, M., Sundvall, J., Asikainen, S. Severe periodontitis enhances macrophage activation via increased serum lipopolysaccharide. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2004; 24(11), 2174-2180.
134. Grigoriadou M. E., Koutayas S. O., Madianos P. N., Strub J. R. (2010). Interleukin-1 as a genetic marker for periodontitis: review of the literature. *Quintessence Int*, 41(6):517-25
135. Preber H, Bergstrom J. Cigarette smoking in patients referred for periodontal treatment. Scand J Dent Res. 1986;94(2): 102-108.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Toplantı Kararı

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 22/02/2019-E.12013



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Dış Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 98318678-020
Konu : Etik Kurul Toplantı Kararı

Sayın Doç.Dr. Veli Özgen ÖZTÜRK
Anabilim Dalı Başkanı

'Alzheimerli hastalarda klinik ve biyokimyasal parametrelerle periodontal durumlarının değerlendirilmesi' isimli ADÜDHF2019/054 protokol numaralı revize alan çalışmanız 20/02/2019 tarihinde Etik Kurulumuz tarafından tekrar değerlendirilmiştir. Başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim

e-imzalıdır
Prof.Dr. Senem Gökçen YİĞİT ÖZER
Kurul Başkanı

Evrakı Doğrulamak İçin: <https://ebys.adu.edu.tr/enVision/Dogrula/844JDE9>

Adnan Menderes Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Hasaneferi Mahallesi Hastaneler
Caddesi Eski Şehir Hastanesi Efeler/AYDIN
Telefon No: 0 256 213 39 39 Faks No: 0256 215 19 18

Bilgi İçin: Aliye ÖZER

Unvan: Büro Personeli

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 17)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Araştırmamızın amacı, Alzheimerlı bireylerde vücudumuzun genel savunma sisteminde yer alan bazı protein seviyelerinin dişeti iltihabında saptayarak dişetin mikrobiyalara karşı savunmasında bazı belirteçler ile rolünü araştırmaktır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için, Alzheimer hastalığı tanısı konmuş olması, sigara kullanmıyor olmanız gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Uygulama, ağrısız üç işlemi içermektedir;

1. İlk aşamada dişetinizin ve çene kemiğinizin sağlıklı veya hastalıklı olduğunu belirleyen ölçümler yapılacaktır. Bu ölçümler, kliniğimize başvuran her hastaya rutin olarak yapılan ağrısız işlemlerdir. İnce, metal bir çubuk dişinizle dişetiniz arasındaki boşluğa hafif bir direnç hissedilinceye kadar yerleştirilecektir ve sonuç milimetrik olarak kaydedilecektir. Bu ölçüm yaklaşık olarak 15 dakika sürecektir.

2. İkinci aşama ölçümden bir hafta sonraki klinik randevunuzda gerçekleştirilecektir. Ağızınızı iki kez çalkaladıktan sonra 5 dakika boyunca gelen tükürüğünüzü steril tükürük kabında biriktirmeniz istenecektir. Toplanan tükürükte, vücudunuzda üretilen ve ağız içi bölgelerin sağlıklı kalmasını sağlayan veya iltihaplanmasına neden olan maddelerin seviyesi saptanacaktır.

3. Üçüncü aşamada kolunuzdan 1 tüp kan alınacaktır. Bu işlem 5 dakikanızı alacaktır. Alınan kandan santrifüj sonrası elde edilen serumda da benzer şekilde vücudunuzdan üretilen benzer belirteçler değerlendirilecektir.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak uygulanan araştırma şemasına özen gösterme, araştırıcının önerilerine uymak sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırıcı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 60'dır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre ilk randevu sırasında yaklaşık 15 dk., ikinci randevu sırasında 20 dk. olmak üzere toplam 30-40 dakika sürecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Çalışmadan çıkarılan sonuçlar, dişetinde iltihaplanmaya neden olan maddelerin belirlenmesine ve başka insanların dişeti tedavilerinin düzenlenmesine katkıda bulunacaktır. Aynı zamanda, uzun dönemde hastalığın önlenmesi için gerekli tedbirler konusunda bilime katkıda bulunacaktır.

Ayrıca çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda ölçüm ve örnekleme sonrasında periodontal tedavilerinizde öncelik sağlanacaktır

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Yapılacak işlemler gönüllü açısından herhangi bir risk taşımamaktadır.

GEBELİK

Araştırmamıza kadın bireylerin gebe olma olasılığı olanlar, çalışma dışı bırakılacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Araştırmamız kesitsel bir araştırmadır. Dolayısıyla örnekleme yapıldıktan sonra (ilk randevu) ihtiyacınız olan herhangi bir ilacı ya da besini kullanmanızda sakınca yoktur. Ancak sürekli ya da kısa süreli kullandığınız bir ilaç var ise mutlaka araştırmacıya bildirmeniz gerekmektedir.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Çalışma programını aksatmanız veya bir yan etkiye maruz kalmanız gibi nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Yapılacak ölçüm ve örnekleme sırasında zarar oluşma riski bulunmamasına karşın araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Araştırma hakkında ek bilgiler almak istediğinizde ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki yaşadığınızda 05377118504 nolu telefondan Dt. Ezgi Karakuş'a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı elde edilen örneklerin laboratuvar tetkikleri için destekleyen kurum Karolinska Enstitüsü, Stokholm, İsveç'tir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki muayene ve tedavileriniz garanti altına alınacak ve normal olarak gerçekleştirilecektir. Araştırmacı, araştırma programını aksatmanız halinde isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki muayene ve tedavileriniz garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları, bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz. Size ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini

hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Ek 3. Olgu Rapor Formu

Araştırmanın adı:

ÜST		17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
SCD	V														
	P														
PKI															
DÇ	V														
	P														
PI	V														
	P														
ALT		47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
SCD	V														
	P														
PKI															
DÇ	V														
	P														
PI	V														
	P														

“Alzheimerlı Hastalarda Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerle Periodontal Durumlarının Değerlendirilmesi”

Periodontal durumu		Yaş		Medeni durumu	
Eğitim durumu		Yıllık gelir		Tükürük IL-1b	
Tükürük TREM-1		Serum IL-1b		Serum TREM-1	

Ek 4. Standardize Mini Mental Test

Standardize Mini Mental Test			
Ad/Soyad :	Tarih :		
Yaş :	Eğitim (yıl) :	Meslek :	
Aktif El :	Toplam puan :		

YÖNELİM
(Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz ☐

Hangi mevsimdeyiz ☐

Hangi aydayız ☐

Bugün ayın kaç ☐

Hangi gündeyiz ☐

Hangi ülkede yaşıyoruz ☐

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ☐

Şu an bulunduğunuz semt neresidir ☐

Şu an bulunduğunuz bina neresidir ☐

Şu an bu binada kaçınca kattasınız ☐

KAYIT HAFİZASI
(Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru ism 1 puan ☐

DIKKAT ve HESAP YAPMA
(Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ☐

HATIRLAMA
(Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise) ☐

LİSAN
(Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ☐

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan ☐

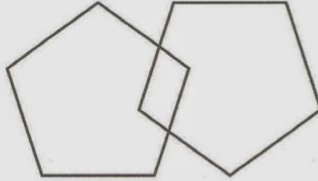
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söyledigimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan. ☐

d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazda söylenen şeyi yapın. (1 puan) "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (aşağıda) ☐

e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan) ☐

f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizim (aşağıda) (1 puan) ☐

GÖZLERİNİZİ KAPATIN



ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : KARAKUŞ, Ezgi
Uyruk . : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Mersin, 28.02.1990
E-mail : dt.ezgikarakus@gmail.com
Yabancı Dil :

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Y. Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD.	2017- 2020
Lisans	Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2008- 2014

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2017- 2020	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD	Araştırma Görevlisi

BİLİMSEL ETKİNLİKLERİ

Katıldığı Bilimsel Sempozyum ve Kongreler

TDB 23. Uluslararası Dişhekimliği Kongresi 21-24 Eylül 2017, İstanbul,TR
Türk Periodontoloji Derneği 48. Uluslararası Bilimsel Kongresi 26-29 Ekim, Antalya,TR
Türk Periodontoloji Derneği 47. Uluslararası Bilimsel Kongresi 17-18 Kasım, İstanbul,TR
Meandros Dental Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi 23- 25 Kasım 2018, Aydın,TR
Dentium Digital Transfomation 3 Şubat 2019, İzmir,TR