



PERIODONTAL AND SYSTEMIC DISEASES: COGNITIVE DISORDERS

PERİODONTAL VE SİSTEMİK HASTALIKLAR: BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR

Hasan HATİPOĞLU¹, Sibel CANBAZ KABAY²

¹ Assoc. Prof. Dr., Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Kutahya Health Sciences University, Kutahya/TURKEY.

ORCID ID: 0000-0002-1709-554X

² Prof. Dr., Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kutahya Health Sciences University, Kutahya/TURKEY

ORCID ID: 0000-0003-4808-2191

Corresponding Author:

Hasan HATİPOĞLU

Address: Kutahya Health Sciences University, Faculty of Dentistry, Department of Periodontology

Evliya Çelebi Yerleşkesi, Kutahya/TURKEY

e-mail: periohasan@yahoo.de, Phone: +90 274 260 0043

Article Info / Makale Bilgisi

Received / Teslim: May 5, 2021

Accepted / Kabul: January 17, 2022

Online Published / Yayınlanma: February 28, 2022

DOI:

HATİPOĞLU H, CANBAZ KABAY S. Periodontal And Systemic Diseases: Cognitive Disorders. Dent & Med J - R. 2022;4(1):8-20.



Abstract

Periodontal diseases are found in a large part of society. In recent years, it is possible to encounter an increased amount of literature examining the possible relationship between periodontal diseases and systemic diseases/conditions. The relationship of periodontal diseases with systemic diseases/conditions can be bidirectional. Periodontal diseases may contribute to systemic disorders/situations; it is possible to encounter an opposite relationship. It is noteworthy that cognitive disorders (eg. Alzheimer's Disease) are observed in a considerable amount of the population. It is possible to come across serious data in the studies that there is a relationship between periodontal disease and cognitive disorders.

In this traditional review, the pathogenesis of the diseases and the possible relationship between periodontal diseases and cognitive impairments will be discussed.

Keywords: *Periodontal disease, Alzheimer's disease, Cognitive dysfunction.*

Özet

Periodontal hastalıklar toplumun geniş kesiminde bulunmaktadır. Son yıllarda periodontal hastalıklar ile sistemik hastalık/durumları irdeleyen artmış miktarda literatüre rastlamak mümkündür. Periodontal hastalıkların sistemik hastalıklar/durumlar ile ilişkisi iki yönlü olabilmektedir. Periodontal hastalıklar etkisi ile sistemik rahatsızlıklara/durumlara katkıda bulunabilirken, buna karşın tam tersi bir ilişkiye de rastlamak mümkündür. Toplumda bilişsel bozukluklarında (Ör. Alzheimer Hastalığı) önemli sayılabilecek bir miktarda izlenmesi dikkat çekicidir. Yapılan araştırmalarda periodontal hastalık ile bilişsel bozukluklar arasında bir ilişkinin olduğu yönünde ciddi verilere rastlamak mümkündür.

Bu geleneksel derlemede, hastalık patogenezi ve periodontal hastalıklar ile bilişsel bozukluklar arasındaki olası ilişki irdelenecektir.

Anahtar Kelimeler: *Periodontal hastalık, Alzheimer hastalığı, Bilişsel bozukluk.*

OVERVIEW / GENEL BAKIŞ

Oral sağlık, vücudun genelini etkileme potansiyeline sahiptir. Özellikle periodontal rahatsızlıkların bazı sistemik hastalıkların/durumların gelişiminde önemli olduğu belirtilmektedir. Yapılan değerlendirmelerde periodontal hastalıklar ile sistemik hastalıklar/durumlar arasında çift yönlü bir ilişki üzerinde durulmaktadır. Son yıllarda artan literatür bu konunun önemine işaret etmektedir. Periodontal hastalıklar sıklıkla kardiyovasküler hastalıklar (1-5), olumsuz hamilelik sonuçları (2-5), diyabet (1, 2, 4), metabolik sendrom (6), osteoporoz (1, 2, 3), romatoid artrit (2, 7), nörolojik rahatsızlıklar (ör. Alzheimer hastalığı, serebrovasküler hastalık-inme) (2), solunum sistemi rahatsızlıkları (2, 3), gastrointestinal rahatsızlıklar (2), ürolojik (ör. prostatitis) (2) ve renal hastalıklar (2) ile ilişkili olduğu önerilmektedir.

Bu derlemedeki amaç hizmet sağlayıcılarına periodontal hastalık ve bilişsel bozukları ana hatlarıyla özelliklerini ortaya koymak ve birbiri ile olan ilişkileri tartışmaktır.

PERİODONTAL HASTALIKLAR VE GENEL ÖZELLİKLERİ

Periodontal hastalıklar basit olarak iki ana başlıkta incelenebilir. Gingivitis, sadece diş eti dokusunu içeren ve dişin destek dokularında bir kayıp izlenmeksizin seyreden, diş etinin enflamatuvar bir hastalıdır. Gingivitis tablosu yıllarca özellikle enflamatuvar olayların önüne geçildiğinde periodontitise ilerlemeden kalabilir (8). Periodontitis ise, diş eti dokusuna ek olarak periodontal ligament ve alveolar kemiğin etkilendiği ve bunların yıkımı ile sonuçlanan enflamatuvar bir hastalık tablosudur (9).

Periodontal hastalıklarda primer etken mikrobiyal dental plaktır. Periodontal hastalık, kommensal oral mikrobiyotanın bir disbiyozu ve konağın bağışıklık mekanizmalarının devreye girmesi ile oluşmaktadır (10). Hastalığın ilerlediği ve sessiz kaldığı dönemler mevcuttur (10). Mikrobiyal dental plak, konak kaynaklı faktörler ve çevresel (sigara, ilaçlar vb.) faktörlerin etkin olması ile periodontal sağlıktan hastalığa dönüşüm izlenmesi mümkündür (11, 12).

Periodontal hastalık toplumda sık görülür. Periodontal hastalığın erişkin ve yaşlı bireylerin ~% 90' nında mevcut olduğu belirtilmiştir (13). Hatta Suudi Arabistan'da yapılan bir değerlendirmede incelenen 18-40 yaş arası bireylerin %100 nün plağa bağlı gelişen gingivitise sahip olduğu gösterilmiştir (14). Yine 1990-2010 yılları arasında yapılan değerlendirmelerde dünya nüfusunun % 11.2 sinin ileri periodontitise sahip olduğu görülmüştür (15).

Periodontal hastalıkların tedavisi genelde etkene yönelik olan cerrahi ve cerrahi olmayan periodontal tedaviler ile sağlanmaktadır. Oral hijyenin optimal düzeyde tutulması periodontal tedavide önemlidir. Periodontal hastalıkların tedavisinde antimikrobiyaller, probiyotikler ve konak modülasyonuna dayalı tedavilerin etkinlikleri güncel Periodontoloji'nin araştırma konularındandır (16).

Özellikle periodontitise sahip olan bireylerde ülser ve enflamasyon olan bir cep epiteli izlenir. Bu alan mikroorganizmaların vücuda giriş yaptığı bir yer olarak düşünülmektedir (17). Burada fokal enfeksiyon kavramından bahsetmek gerekir. Fokal enfeksiyona neden olabilecek mekanizmalar Thoden van Velzen ve

arkadaşları (18) tarafından tanımlanmıştır. Bu mekanizmaların başlıkları geçici bakteriyemi nedeniyle oluşan metastatik enfeksiyon, bakterilerce gerçekleştirilen immünolojik hasar ile meydana gelen metastatik enflamasyon ve mikrobiyal toksinlerin oluşturduğu metastatik hasardan oluşmaktadır. Öte yandan başka bir araştırmacı periodontal dokularda üretilen proenflamatuar sitokinlerin artarak, patojenik miktarlarda dolaşıma katılarak sistemik durumu etkileyebileceğini belirtmiştir (19).

BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR VE GENEL ÖELLİKLERİ

Bilişsellik (*cognition*); deneyim, duyar ve düşünce yoluyla bilgi ve anlayış edinmenin zihinsel bir sürecidir (20). Bu durum dikkat, hafıza, bilgi, karar verme, planlama gibi entelektüel işlevlerin ve süreçlerin çeşitli yönlerini kapsar. Bilişsel bozukluk, bilişsel işlevlerin herhangi bir tedavi olmaksızın normal işleyişin etkilendiği ve yukarıda tanımlanan süreçleri zora sokan bir etkilenme olarak tanımlanabilir (20). Kognitif bozukluklar ilgili olan klinik tablolar genel olarak ele alındığında deliryum, Alzheimer hastalığı (AH), Huntigton hastalığı, inme, gelişimsel bozukluklar (ör: Down sendromu), baş travması, multipl skleroz, Parkinson hastalığı (PH), Lewy cisimcikli demans, menenjit, AIDS, alkol, ilaçlar ve Wernicke-Korsakoff sendromudur (20).

Bu bozuklukların yanında hafif bilişsel bozukluk (HBB) olarak belirtilen bir klinik tablo mevcuttur. Bu bozukluk doğal yaşlanma unutkanlığı ile demans arasındaki bir evreyi tanımlamaktadır. Genel olarak bu tabloda yaşa göre hafızaya ait sübjektif yakınmalar ve objektif kanıtları mevcuttur. Ancak genel olarak bu terim bilişsel işlevleri normal olan ve günlük yaşamlarını sürdürebilen ve demansı olmayan kişiler için kullanılmaktadır (21, 22).

Bilişsel bozukluklar açısından en fazla çalışılan rahatsızlık HBB ve AH'dır. Dolayısıyla bu derlemede daha çok bu konular üzerinde durulacaktır.

AH ilerleyici, multifaktöriyel olan nörodejeneratif bir hastalıktır (23). Demans subtiplerine bakıldığında AH ve vasküler demans (VD) tüm demans vakalarının sırasıyla %50-70'i ve %15-25'inden sorumlu olduğu belirtilmektedir (23). Demans olan kişilerin 2020'de 42 milyon kişi ve 2040'te 81 milyon kişi olması beklenmektedir (24). Erken yerleşim gösteren 65 yaş altı bireylerde AH 'nda oran % 4-6 arasında değişmektedir (25). AH bulunan kişilerin çoğu 65 yaş üzerinde bulgu verir. Ancak hastalığın tam olarak ne zaman başladığı konusunda henüz yeterli bir veri bulunmamaktadır. AH kadın bireylerde erkeklere nazaran daha fazla olarak izlenmektedir. Vakaların 2/3 ü kadındır (26). Hastalığın gelişimi ile ilgili birçok hipotez ortaya koyulmuştur (27). AH gelişimde rol aldığı düşünülen başlıca hipotezler ana başlık olarak şu şekilde sıralanmaktadır. Amiloid hipotezi, nörofibriller yumaklar hipotezi, glimfatik sistem hipotezi ve dopaminerjik hipotezidir (27). AH bulunan kişilerin % 70'inde genetik bir altyapının var olduğu düşünülmektedir (28). Geç dönemde ortaya çıkabilen bazı sistemik rahatsızlıklar özellikle kardiyovasküler rahatsızlıklar, obesite, diyabet ve diğerleri ile AH arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir. Bunların dışında patogeneizde suçlanan bazı faktörlerde mevcuttur. AH gelişiminde diyet, hava kirliliğinin, toksik metallerin (ör: alüminyum, kurşun) ve enfeksiyonların (ör: HSV-1) etkisi ciddi anlamda tartışılmaktadır (29). AH'nda izlenen nöroenflamasyonun, nörodejenerasyonun da ana mekanizmalardan biri olduğu öngörülmektedir (30). Araştırmalar periferik bir enfeksiyonun/enflamasyonun merkezi sinir sistemini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Periodontitis, sergilediği klinik özellikler nedeniyle bazı serum enflamatuar belirteçlerin (ör: c-reaktif protein) yüksek seyredebileceği bilinmektedir (31). Yine bir literatür derlemesinde, nörodejenerasyon olan hayvan çalışma

modellerinde sistemik enflamasyonun bulunduğu tablolarda doğuştan gelen immün cevapların artmış şekilde izlendiği bildirilmiştir (32). AH'nın gelişmesi ve ilerlemesinde sistemik enflamasyonun potansiyel rolü bilinen genetik ve çevresel risk faktörlerin sistemik enflamasyon açısından yeniden değerlendirilmesini gerektirmektedir (32). Sigara, obezite ve ateroskleroz, bilişsel gerileme başlangıcı ve ilerlemesi ile ilişkili olabilir. Yaşam tarzı AH ve PH gibi santral sinir sisteminin kronik dejeneratif hastalıklarının artmış insidansını indükleyebilir (33).

Oldukça ilgi uyandıran hususlardan biride bakteri, fungus ve virüslerin özellikle geç dönem AH 'ndaki rolünün tartışılmasıdır. Enfeksiyöz ajanların AH'ndan sorumlu olabileceği hususu tedavi şekillendirmesi bakımında ileri dönemlerde tartışılabilirliği öngörülebilir (34).

AH tanısı nöropatolojik değerlendirme ile konulur. Makroskopik olarak beyin atrofiye uğramış, frontotemporal alanlar ve parahipokampal giruslarda daralma görülmektedir. Öte yandan sulkuslar genişlemiş olarak izlenmektedir. Mikroskopik olarak senil plaklar (ekstraselüler yerleşimli), hücre içi yerleşmiş nörofibriller yumaklar ve amiloid anjiopatide izlenir. Hastalığın olgunlaşma evresinde diffüz plak, nöritik ve aşınmış plak izlenir. Bu plaklar AH'na özgü olup beyinde genelde paralimbik ve merkezi limbik alanlarda birikim gösteririler (26). AH'nın ilk tedavi basamağı hafıza ve bilişsel belirtilere odaklanmış semptomatik tedavi basamağı, ikincisi ise AH 'nın seyri sırasında görülebilen depresyon, ajitasyon ve uyku bozukluğu gibi semptomları gidermeye yönelik tedbirlerin alınmasıdır (35). AH'nın semptomatik tedavisi kolinesteraz inhibitörleri (donepezil, rivastigmin, galantamin) ve N-metil d-aspartat antagonistleri (memantin) ile düzenlenmeye çalışılmaktadır (29).

Periodontal ve bilişsel hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşılması ile bu yönde özellikle klinik ve laboratuvar araştırmalarının gelecekte artacağını bu makalenin yazarları olarak öngörmekteyiz. Enflamasyon/enfeksiyon kaynağı olarak oral kavitede ciddi sayılacak bir mikrobiyal yapının bulunması ayrıntılı nöroenflamasyon ve nörodejenerasyon değerlendirmelerinin yapılması mantıklı olacaktır.

PERİODONTAL HASTALIKLAR VE BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR

Klinik açıdan bakıldığında bilişsel-motor eksiklikleri olan bireyler, optimal bir oral hijyeni yerine getirmede zorluklar yaşamaktadırlar. Özellikle AH'ına sahip bireylerin oral şikayetlerini tanımlama- iletme becerisini de etkiler. Bu durumda tedaviyi tolere etme kabiliyeti de etkilenmektedir (36). Periodontal enflamasyonun bilişselliği etkileyebileceği belirtilmiştir (37). Bilişsel durumun çeşitli testlerle [Simple Reaction Time Test-SRTT (Basit Reaksiyon Zaman Testi), Symbol Digit Substitution Test-SDST (Sembol Rakam Yerine Koyma Testi), **Serial Digit Learning Test-SDLT (Sayı Dizisi Öğrenme Testi)**] ölçüldüğü ve periodontal hastalığın hafif, orta ve şiddetli dereceleri ile değerlendirildiği bir çalışmada, orta ve şiddetli periodontal hastalığa sahip bireylerde sağlıklı gruba göre daha yüksek SDLT ve SDST skorlarına sahip olduğu görülmüştür. Bu durum bilişsel işlevin bu durumda azaldığını göstermektedir. Aynı testlerle sigara, kardiyovasküler sorunlar, eğitim ve periodontal hastalıklar ile önemli derecede bir ilişki göstermiştir (38). Daha çok diş kaybedildikçe yaşlı erkeklerde bilişsel gerileme riskinin arttığı ileri sürülmüştür. Periodontal hastalık ve çürükler de bilişsel gerileme ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (39). 2020 yılında yayınlanan benzer bir değerlendirmede beyaz ve siyah ırktan katılımcıların olduğu bir kohort değerlendirilmesinde periodontal hastalık ve HBB-demans ile orta derecede ilişkili olduğu belirtilmiştir (40). Japonya da yapılan bir değerlendirmede periodontal hastalık ve diş

kaybının, toplumda yaşayan yaşlı Japonlar arasında bilişsel bozulma ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (41). Diş kaybının, yaşlılarda HBB gelişimini öngörebileceği rapor edilmiştir (42). Kaybedilen diş sayısının, herhangi bir inme veya demansı olmayan, toplumda yaşayan 50 yaş ve üzerindeki yetişkinler arasındaki izlenen bilişsel bozuklukla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (43). Benzer şekilde Güney Kore'de ≥ 65 yaş üzerindeki kişilerde yapılan değerlendirmelerde daha az dişe sahip olmak demans olma riskinin bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir. Diş eksiklikleri beslenme eksiklikleri veya periodontal hastalığın etkileri ile açıklanabilir (44). Diş kaybı bilişsel işlevle ilişkilendirilebileceği; ancak bu ilişkiye yaş ve sosyoekonomik durum aracılık edebileceği belirtilmektedir (45). Yine geç-orta yaşlı yetişkinlerde, tam dişsizlik, daha düşük bilişsel performans ile önemli ölçüde ilişkili olarak izlenmiştir (46). Buna benzer olarak ciddi diş kaybı, toplumda yaşayan, felç ve demansı olmayan yetişkinlerde sessiz serebral enfarktların/serebral beyaz cevher değişikliklerin neden olabileceği bildirilmiştir (47). Bununla birlikte şiddetli periodontal hastalık kardiyovasküler hastalarında bilişsel gerilemenin etkili bir faktörü olarak gözetilebilmektedir (48). Bilişsel bozulma derecesi ile günlük ağız hijyeni, bakteri plağı birikimi ve diş eti kanaması arasında anlamlı bir ilişki izlenmiştir. Artmış dental plak birikimi ve diş eti enflamasyonu ile yetersiz oral hijyen, en erken aşamada olsa bile bağımsız olarak bilişsel bozuklukla ilişkili olabilir (49). Deneysel olarak farelerde yürütülen bir deneyin sonucunda periodontal hastalık indüksiyonu beyindeki (korteks ve hipokampus) antioksidan (glutathion, total sülfidril, tiyobarbiturik asit, katalaz ve superoksit) etkisini azaltarak bilişsel eksikliği modüle etmiştir (50). Periodontal hastalık ile beyin amiloid β yükü arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu veriler, periferik enflamasyon/enfeksiyonların beyin amiloid β birikimleri oluşturmak için yeterli olduğunu göstermiştir (51). Plazma amiloid β ($A\beta$) düzeyleri ileri düzeyde periodontal hastalığı olan kişilerde daha yüksek olarak ölçülmüştür. Periodontitisin varlığı, $A\beta$ ve bilişsel bozukluk arasındaki ilişkiyi değiştirebilir (52). Subjektif bilişsel gerileme, HBB ve AH ile oluşturulan çalışma grubunda kötü oral hijyen ve marjinal periodontitis olgusuna daha fazla rastlanmıştır. Yine bu grupta daha fazla derin periodontal cepler izlenirken, daha fazla çürük sayısı da göze çarpmıştır (53). Aynı grubun diğer bir araştırmasında HBB, subjektif bilişsel gerileme ve AH olan bireylerde subgingival mikrobiyotanın farklı olduğu görülmüştür. Değişiklikler, temel olarak, farklı bilişsellik derecelerine sahip gruplarda daha yüksek periodontal hastalık prevalansı lehine yorumlanabilir (54).

Periodontal patojenlerden *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) ve *Treponema denticola* (*T. denticola*), AH dahil olmak üzere uzak organ bölgelerinde bir dizi enflamatuar patolojinin gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (55). Kamer ve arkadaşları (56) yayınladıkları makalede AH oluşumunda periodontal hastalıkların rolünü iki mekanizma ile açıklamaya çalışmışlardır. Bu mekanizmalar enflamatuar ve bakteriyel mekanizmalardır (56). Enflamatuar mekanizmada; konak doku ile bakteriler arasında birçok enflamatuar moleküllerin (ör. IL-1 β , IL-6 vb.) üretimi ile sonuçlanacak bir etkileşim vardır. Şiddetli veya yaygın bir periodontal hastalık durumunda bu moleküller beyine sistemik dolaşım ile ulaşabilmekte ve beynin enflamatuar yükünü etkileyebilme potansiyeline sahiptirler. Ortaya çıkan sitokinler, hâlihazırda mevcut glial hücreler üzerinde etki ederek, güçlü bir reaksiyona ve olası AH ilerlemesine neden olabilirler. Bakteriyel mekanizmada; periodontal bakteriler ve bakteri ürünleri vasıtasıyla beyin enflamasyonuna katkıda bulunabilirler (56). Periodontopatojenlerden *P.gingivalis*, *T.denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) (eskiden *Actinobacillus actinomycetemcomitans* olarak bilinmekteydi), ve *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) gibi türler beyne ulaşabilir ve bölgedeki sitokin ortamını [lipopolisakarit (LPS) ve bakteriyel ürünleri vasıtasıyla] değiştirebileceği ve patolojik mekanizmalara katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (56). Yapılan bir

laboratuvar çalışmasında *A.actinomycescomitans*'ın serotip b-LPS'inin, mikroglia tarafından proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını tetiklediğini, nörit büzülmesini indüklediği gösterilmiştir. Bu sonuçlar AH'nın etiolojisi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (57). Benzer şekilde beyin üzerine sistemik sitokinlerin ve/veya mikrobiyal hücre duvarlarının (LPS gibi) ve *P.gingivalis* bakteri yapısı AH gelişimi üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir (58). Yine Poole ve arkadaşları (59) yaptıkları çalışmada periodontal bakterilerin LPS'i yaşam boyunca beyne erişebildiğini doğrulamışlardır. Beyne ulaşan ve bilinen kronik bir oral patojenle ilişkili bir virülans faktörünün gösterilmesi, mevcut AH patolojisinde enflamatuvar bir role işaret etmektedir.

P. gingivalis tarafından üretilen *gingipainler*, mikroglia'nın aracılık ettiği nöroinflamasyonda ve deney hayvanlarında bilişsel gerilemede kritik rol oynarlar. Bakteriyel virülans faktörleri ile ilgili klinik çalışmaların, AH'nı önleme ve erken tedaviyi oluşturması beklenmektedir (60).

Diğer bir gözlemlerde IL-6'nın periodontal enflamasyonla indüklenen ekspresyonu, hipokampusta nöroinflamasyon ve kan-beyin bariyeri bozulması ile ilişkili olabilir. Sonuçta bu durum bilişsel bozukluğa yol açabilir dolayısıyla periodontal tedavinin, nörodejeneratif hastalıklara karşı belli bir koruma sağlayabileceği düşünülmelidir (61).

Benzer şekilde AH oluşumunda kapsüler polisakaritlerin oluşturduğu bakteriyel virülans faktörlerinin, deneysel enfeksiyonda *P. gingivalis*'in tetiklediği doğuştan gelen bağışıklık ve enflamasyonu aktive etmede merkezi bir rol oynadığı önerilmektedir (62). Fareler üzerinde yürütülen deneylerde periodontal hastalığın nöroinflamasyonu artırdığını ve nöroinflamatuvar cevabı bozduğu gösterilmiştir. Mikroglia'nın periodontal hastalık ve AH arasındaki ilişkinin merkezinde olduğu ileri sürülmüştür (63). Periodontal dokulardaki veya *P.gingivalis* ile enfekte makrofajlarda izlenen yanlış düzenlenmiş genler, AH'ndaki hipokampus ve aterosklerotik plaklardaki eşlenen genler ile benzerlik göstermektedir (64). Periodontitisin amiloid- β protein prekursor (A β PP)/presenilin (PS1) transgenik farelerinde öğrenmeyi ve hafıza bozukluğunu ve artırılmış Amiloid β ve nöroinflamatuvar tepkileri şiddetlendirdiğini gösterilmiştir (65).

Aragon ve arkadaşları (66) tarafından gerçekleştirilen çalışmada 70 AH'na sahip bireyler kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. Bu bulgulara göre AH grubunda kontrol grubuna göre daha az diş sayısına, daha az sağlıklı periodontal alanlara, kötü oral hijyene, daha fazla hareketli protezlere, daha yüksek bir kandida ve cheilitis insidansına, düşük tükürük akışına ve daha düşük tükürük tamponlama kapasitesine sahip olduğu görülmüştür.

Otuz kişinin çalışma grubu (AH bulunan; hafif, orta şiddetli ve şiddetli) ve 30 kişinin kontrol grubu olarak değerlendirildiği bir incelemede, farklı indeksler kullanılarak oral kavite de durum tespiti yapılmaya çalışılmıştır. AH bulunan bireyler hastalığı olmayanlara göre daha kötü ağız sağlığına sahip olduğu görülmüştür. AH bulunan deneklerin ağız sağlığı, hastalıkları ilerledikçe düşme eğilimindeydi (67). Yapılan geriye dönük bir çalışmada, 10 yıllık bir sürede kronik periodontitise maruz kalmış kişilerin artmış oranda AH geliştirme riskine sahip olduğu gösterilmiştir (68).

Yetmiş beş yaş ve üzeri bireylerde yapılan değerlendirme de oral rahatsızlıklar ve ilişkili enflamatuvar yük arasında demansa nazaran AH ile daha güçlü bir ilişki ortaya koymuştur. Oral hastalıklar ile en güçlü ilişki diş çürükleri ve AH arasında gözlemlenmiştir (69). Yüz elli sekiz kişiden periodontal hastalık ile ilişkili 7 bakteri [*A.actinomycescomitans*, *P.gingivalis*, *T. denticola*, *F. nucleatum*, *T. forsythia*, *Campylobacter rectus* (*C.rectus*) ve *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*)] türüne ait serum IgG antikor düzeylerine bakılmıştır. Çalışma

sonuçlarına bakıldığında bilişsel bozukluk başlamadan yıllar önce bireyler periodontal hastalık ile ilişkili bakterilere karşı yüksek antikor titreleri ortaya koymuştur. Buna göre periodontal hastalığın AH başlangıcı ve ilerlemesine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (70). Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşa göre eşlenmiş AH mortalitesi, AH prevelansı ile kötü oral sağlık göstergeleri arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Periodontal hastalığın önlenilebilir bir risk faktörü olarak gözetilmesi ve önlenmesi ile sağlık sistemlerine binen yükün azaltılabileceği öngörülmüştür (71).

Çürük-Kayıp-Dolgulu Diş İndeksi [Decay-missing-filled teeth index (DMFT)] ile Ağız Sağlığı Etki Profili [Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14)] yanı sıra klinik parametreler (dişeti kanama, diş mobilitesi) kayıt edilip değerlendirildiği bir inceleme de OHIP-14 sonuçlarının, yaşlı bir popülasyonda AH ile ağız sağlığıyla ilgili yaşam kalitesi arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Öte yandan çalışma verileri yaş ile ilgili bir ilişki varlığını da ortaya koymuştur (72).

Diğer rahatsızlıklara kısaca bakıldığında, PH ile ilgili yazılan bir literatür derlemesinde PH bulunan bireylerin sağlıklı bireylere göre daha az dişe, ilaçlara bağlı ağız kuruluğuna ve olumsuz bir oral hijyene sahip oldukları belirtilmiştir. Az çiğnemeye bağlı olarak bu bireylerde artmış gastrointestinal rahatsızlıkların gözlenmesinin protetik rehabilitasyonun önemini artırmaktadır. Ancak sabit protetik yaklaşımlarda örneğin implantların kullanımlara göre ağızda kalma oranının (%82) düşük olmasının değerlendirilmesi gerektiği önerilmiştir (73). Akut iskemik inmeyle ilgili gelişen vasküler bilişsel bozukluğa sahip bireylerde diş kayıp sayısının daha fazla olduğu gösterilmiştir (74).

SUMMARY / SONUÇ

Hastalık patogenezinin anlaşılması ile toplumda sık görülen iki durum olan periodontal hastalık ve bilişsel bozukluk ile ilgili verilerin artacağı bu makalenin yazarları olarak düşünmekteyiz. Özellikle yakın dönemde periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında meydana gelen değişiklikler çalışmaların farklı bir yönle ele alınabileceğini göstermektedir (75). Periodontal hastalıkların birçok sistemik rahatsızlık ile ilişkilendirilmesi bu konunun tartışmaya halen açık olduğunu göstermektedir. Bu konu ile ilgili özellikle uzun dönem vaka kontrol çalışmalarının artması ile periodontal hastalık ve bilişsel bozuklukların iki yönlü ilişkisi daha iyi bir şekilde anlaşılacaktır.

Acknowledgements / Teşekkür

References / Referanslar

1. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology*. 2006; 94(1):10-21.
2. Gulati M, Anand V, Jain N, et al. Essentials of periodontal medicine in preventive medicine. *Int J Prev Med*. 2013; 4(9):988-994.

3. Bansal M, Rastogi S, Vineeth NS. Influence of periodontal disease on systemic disease: inversion of a paradigm: a review. *J Med Life*. 2013; 6(2):126-130.
4. Weidlich P, Cimões R, Pannuti CM, Oppermann RV. Association between periodontal diseases and systemic diseases. *Braz Oral Res*. 2008; 22 Suppl 1: 32-43.
5. Oppermann RV, Weidlich P, Musskopf ML. Periodontal disease and systemic complications. *Braz Oral Res*. 2012; 26 Suppl 1: 39-47.
6. Hatipoglu H, Yaylak F, Gungor Y. A brief review on the periodontal health in metabolic syndrome patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2015; 9(2):124-126.
7. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017; 11(2):72-80.
8. Kinane DF, Attström R; European Workshop in Periodontology group B. Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2005; 32 Suppl 6: 130-131.
9. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000*. 2017; 75(1):7-23.
10. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17038.
11. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol*. 2018; 89 Suppl 1:S9-S16.
12. Bartold PM. Lifestyle and periodontitis: The emergence of personalized periodontics. *Periodontol 2000*. 2018; 78: 7-11.
13. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, et al. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Scientific World Journal*. 2020; 2020:2146160.
14. Idrees MM, Azzeghaiby SN, Hammad MM, Kujan OB. Prevalence and severity of plaque-induced gingivitis in a Saudi adult population. *Saudi Med J*. 2014;35(11) : 1373-1377.
15. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, et al. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res* 2014; 93(11): 1045-1053.
16. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000*. 2017; 75(1):152-188.
17. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*. 2005; 76(11 Suppl):2106-2115.
18. Thoden van Velzen SK, Abraham-Inpijn L, Moorer WR. Plaque and systemic disease: a reappraisal of the focal infection concept. *J Clin Periodontol*. 1984; 11(4):209-220.
19. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol*. 1998; 3(1):108-120.
20. Dhakal A, Bobrin BD. Cognitive Deficits. [Updated 2020 Nov 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559052/>
21. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997; 9 Suppl 1:65-69.
22. Gimzal A, Yazgan C. Hafif Bilişsel Bozulma. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15(4):309-316.
23. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2): 111-128.

24. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Scazufca M; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005; 366(9503):2112-2117.
25. Silva MVF, Loures CMG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):33.
26. Yavlal F, Aydın Güngör H. Demansta Klinik Bulgular. *Nucl Med Semin* 2016; 3:134-138.
27. Rabbito A, Dulewicz M, Kulczyńska-Przybik A, Mroczko B. Biochemical Markers in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(6):1989.
28. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011; 377(9770):1019-1031.
29. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020; 25(24):5789.
30. Bolós M, Perea JR, Avila J. Alzheimer's disease as an inflammatory disease. *Biomol Concepts*. 2017;8(1):37-43.
31. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement*. 2008;4(4):242-250.
32. Holmes C, Butchart J. Systemic inflammation and Alzheimer's disease. *Biochem Soc Trans*. 2011; 39(4):898-901.
33. Perry VH, Teeling J. Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration. *Semin Immunopathol*. 2013; 35(5):601-612.
34. Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(7): 996-1009.
35. Topcuoğlu ES, Selekler K. Alzheimer Hastalığı. *Turkish Journal of Geriatrics* 1998;1(2):63-67.
36. Gitto CA, Moroni MJ, Terezhalmay GT, Sandu S. The patient with Alzheimer's disease. *Quintessence Int*. 2001; 32(3):221-231.
37. Kamer AR, Morse DE, Holm-Pedersen P, Mortensen EL, Avlund K. Periodontal inflammation in relation to cognitive function in an older adult Danish population. *J Alzheimers Dis*. 2012; 28(3):613-624.
38. Sung CE, Huang RY, Cheng WC, Kao TW, Chen WL. Association between periodontitis and cognitive impairment: Analysis of national health and nutrition examination survey (NHANES) III. *J Clin Periodontol*. 2019; 46(8):790-798.
39. Kaye EK, Valencia A, Baba N, Spiro A 3rd, Dietrich T, Garcia RI. Tooth loss and periodontal disease predict poor cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58(4):713-718.
40. Demmer RT, Norby FL, Lakshminarayan K, Walker KA, Pankow JS, Folsom AR, Mosley T, Beck J, Lutsey PL. Periodontal disease and incident dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). *Neurology*. 2020; 95(12):e1660-e1671.
41. Iwasaki M, Kimura Y, Yoshihara A, Ogawa H, Yamaga T, Sato M, Wada T, Sakamoto R, Ishimoto Y, Fukutomi E, Chen W, Imai H, Fujisawa M, Okumiya K, Taylor GW, Ansai T, Miyazaki H, Matsubayashi K. Oral health status in relation to cognitive function among older Japanese. *Clin Exp Dent Res*. 2015; 1(1):3-9.

42. Okamoto N, Morikawa M, Tomioka K, Yanagi M, Amano N, Kurumatani N. Association between tooth loss and the development of mild memory impairment in the elderly: the Fujiwara-kyo Study. *J Alzheimers Dis.* 2015; 44(3):777-786.
43. Park H, Suk SH, Cheong JS, Lee HS, Chang H, Do SY, Kang JS. Tooth loss may predict poor cognitive function in community-dwelling adults without dementia or stroke: the PRESENT project. *J Korean Med Sci.* 2013; 28(10):1518-1521.
44. Kim JM, Stewart R, Prince M, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Yoon JS. Dental health, nutritional status and recent-onset dementia in a Korean community population. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007; 22(9):850-855.
45. Matthews JC, You Z, Wadley VG, Cushman M, Howard G. The association between self-reported tooth loss and cognitive function in the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke study: an assessment of potential pathways. *J Am Dent Assoc.* 2011;142(4):379-390.
46. Naorungroj S, Schoenbach VJ, Wruck L, Mosley TH, Gottesman RF, Alonso A, Heiss G, Beck J, Slade GD. Tooth loss, periodontal disease, and cognitive decline in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2015; 43(1):47-57.
47. Minn YK, Suk SH, Park H, Cheong JS, Yang H, Lee S, Do SY, Kang JS. Tooth loss is associated with brain white matter change and silent infarction among adults without dementia and stroke. *J Korean Med Sci.* 2013; 28(6):929-933.
48. Rubio MDC, Rudzinski JJ, Ramos C, Lifshitz F, Friedman SM, Nicolosi LN. Cognitive impairment related to arterial stiffness in cardiovascular disease patients with severe periodontitis. *Acta Odontol Latinoam.* 2020; 33(3):200-208.
49. Gil-Montoya JA, Sánchez-Lara I, Carnero-Pardo C, Fornieles-Rubio F, Montes J, Barrios R, Gonzalez-Moles MA, Bravo M. Oral Hygiene in the Elderly with Different Degrees of Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65(3):642-647.
50. Ribas ME, Muniz FWMG, Steffens T, Gomes A, Volpato N, Volpato N, Kociczkeski G, Pitoni L, Bertol EC, Roginski AC, Amaral AU, Diefenthaler H, Rösing CK. The Effect of Periodontal Diseases and Cognitive Deficit on Behavioral State, Oxidative Stress Parameters and Alveolar Bone Loss in Rats. *J Int Acad Periodontol.* 2020; 22(4):156-165.
51. Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, Rusinek H, Vallabhajosula S, Mosconi L, Yi L, McHugh P, Craig RG, Svetcov S, Linker R, Shi C, Glodzik L, Williams S, Corby P, Saxena D, de Leon MJ. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging.* 2015; 36(2):627-633.
52. Gil-Montoya JA, Barrios R, Santana S, Sanchez-Lara I, Pardo CC, Fornieles-Rubio F, Montes J, Ramírez C, González-Moles MA, Burgos JS. Association Between Periodontitis and Amyloid β Peptide in Elderly People With and Without Cognitive Impairment. *J Periodontol.* 2017; 88(10):1051-1058.
53. Holmer J, Erikdotter M, Schultzberg M, Pussinen PJ, Buhlin K. Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(11):1287-1298.
54. Holmer J, Aho V, Erikdotter M, Paulin L, Pietiäinen M, Auvinen P, Schultzberg M, Pussinen PJ, Buhlin K. Subgingival microbiota in a population with and without cognitive dysfunction. *J Oral Microbiol.* 2021;13(1):1854552.

55. Singhrao SK, Harding A, Simmons T, Robinson S, Kesavalu L, Crean S. Oral inflammation, tooth loss, risk factors, and association with progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42(3):723-737.
56. Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Bry M, de Leon MJ. Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *J Alzheimers Dis.* 2008; 13(4):437-449.
57. Díaz-Zúñiga J, Muñoz Y, Melgar-Rodríguez S, More J, Bruna B, Lobos P, Monasterio G, Vernal R, Paula-Lima A. Serotype b of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* triggers pro-inflammatory responses and amyloid beta secretion in hippocampal cells: a novel link between periodontitis and Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol.* 2019; 11(1):1586423.
58. Singhrao SK, Olsen I. Are *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles Microbullets for Sporadic Alzheimer's Disease Manifestation? *J Alzheimers Dis Rep.* 2018; 2(1):219-228.
59. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis.* 2013; 36(4):665-677.
60. Nakanishi H, Nonaka S, Wu Z. Microglial Cathepsin B and *Porphyromonas gingivalis* Gingipains as Potential Therapeutic Targets for Sporadic Alzheimer's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2020;19(7):495-502.
61. Furutama D, Matsuda S, Yamawaki Y, Hatano S, Okanobu A, Memida T, Oue H, Fujita T, Ouhara K, Kajiya M, Mizuno N, Kanematsu T, Tsuga K, Kurihara H. IL-6 Induced by Periodontal Inflammation Causes Neuroinflammation and Disrupts the Blood-Brain Barrier. *Brain Sci.* 2020; 10(10):679.
62. Díaz-Zúñiga J, More J, Melgar-Rodríguez S, Jiménez-Unión M, Villalobos-Orchard F, Muñoz-Manríquez C, Monasterio G, Valdés JL, Vernal R, Paula-Lima A. Alzheimer's Disease-Like Pathology Triggered by *Porphyromonas gingivalis* in Wild Type Rats Is Serotype Dependent. *Front Immunol.* 2020; 11: 588036.
63. Kantarci A, Tognoni CM, Yaghoor W, Marghalani A, Stephens D, Ahn JY, Carreras I, Dedeoglu A. Microglial response to experimental periodontitis in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2020; 10(1):18561.
64. Carter CJ, France J, Crean S, Singhrao SK. The *Porphyromonas gingivalis*/Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer's Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2017; 9: 408.
65. Qian X, Zhang S, Duan L, Yang F, Zhang K, Yan F, Ge S. Periodontitis Deteriorates Cognitive Function and Impairs Neurons and Glia in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2021; 79(4):1785-1800.
66. Aragón F, Zea-Sevilla MA, Montero J, Sancho P, Corral R, Tejedor C, Frades-Payo B, Paredes-Gallardo V, Albaladejo A. Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. *Clin Oral Investig.* 2018;22(9):3061-3070.
67. Ribeiro GR, Costa JL, Ambrosano GM, Garcia RC. Oral health of the elderly with Alzheimer's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 114(3):338-343.
68. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 2017; 9(1):56.



69. Tiisanoja A, Syrjälä AM, Tertsonen M, Komulainen K, Pesonen P, Knuuttila M, Hartikainen S, Ylöstalo P. Oral diseases and inflammatory burden and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or older. *Spec Care Dentist*. 2019; 39(2):158-165.
70. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, Dawson D 3rd. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012; 8(3):196-203.
71. Scherer RX, Scherer WJ. U.S. state correlations between oral health metrics and Alzheimer's disease mortality, prevalence and subjective cognitive decline prevalence. *Sci Rep*. 2020;10(1):20962.
72. Ciccù M, Maticena G, Signorino F, Brugaletta A, Ciccù A, Bramanti E. Relationship between oral health and its impact on the quality life of Alzheimer's disease patients: a supportive care trial. *Int J Clin Exp Med*. 2013 Sep 25;6(9):766-72.
73. Bollero P, Franco R, Cecchetti F, Miranda M, Barlattani A Jr, Dolci A, Ottria L. Oral health and implant therapy in Parkinson's patients: review. *Oral Implantol (Rome)*. 2017; 10(2) :105-111.
74. Zhu J, Li X, Zhu F, Chen L, Zhang C, McGrath C, He F, Xiao Y, Jin L. Multiple tooth loss is associated with vascular cognitive impairment in subjects with acute ischemic stroke. *J Periodont Res* 2015; 50: 683-688.
75. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018; 45 Suppl 20:S1-S8