

DERLEME

Alzheimer Hastalığı ile Periodontal Hastalıklar Arasında Bir İlişki Olabilir mi?

Beyza Olukpınar Genç(0000-0003-2470-9404)^a, Tanju Kadir(0000-0002-4668-9988)^a

Selcuk Dent J, 2022; 9: 675-684 (Doi: 10.15311/selcukdentj.972749)

Başvuru Tarihi: 19 Temmuz 2021
Yayına Kabul Tarihi: 22 Şubat 2022

ÖZ

Alzheimer Hastalığı ile Periodontal Hastalıklar Arasında Bir İlişki Olabilir mi?

Alzheimer hastalığı (AH), antimikrobiyal peptit olarak bilinen β -amiloid birikimi ve anormal şekilde fosforile tau proteinlerinden oluşan nörofibriler yumakların varlığı ile karakterize nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanır. Periodontal hastalığın patogenezinde rol oynayan *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) AH ile ilişkili önemli bakteriyel patojenden biri olarak kabul edilmiştir. Ağız boşluğunda bulunan bu bakteriye ait metabolik yan ürünlerinin ağız boşluğunun ötesinde bağışıklık sistemini aktive edebildiği böylece sistemik koşulların gelişimini teşvik edebildiği gözlenmiştir. Artan sayıda yapılan çalışmalar *P. gingivalis*'in beyin kolonizasyonunun inflamatuvar ve dejeneratif durumu birbirine bağlayabileceğini bildirmiştir. AH'li kişilerin beyinlerinden alınan otopsi örneklerinde ve beyin omurilik sıvılarında *P. gingivalis* infiltrasyonunun varlığı tespit edilmiştir. *P. gingivalis* tarafından üretilen proteaz sınıfı olan gingipainlerin AH'li bireylerin beyinlerinden alınan örneklerde nöronlar, tau yumakları ve β -amiloid ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yerleşik beyin enfeksiyonları olan farelere oral yoldan verilen gingipain inhibitörlerinin beyindeki *P. gingivalis* DNA bolluğunu ve bakteri enfeksiyonunun nörotoksik etkilerini azalttığı bildirilmiştir. Dolayısıyla gingipain inhibisyonu hem periodontitis hem de AH'nin tedavisine potansiyel bir yaklaşım sağlayabildiği düşünülmüştür. Bu derlemenin amacı, periodontal hastalık ile Alzheimer hastalığı ve demans arasında nedensel bir ilişki olasılığını değerlendirmek ve literatürlerdeki daha fazla araştırma gerektiren temel boşlukları belirlemek olmuştur.

ANAHTAR KELİMELER

Alzheimer Hastalığı; *Porphyromonas gingivalis*; Periodontal Hastalıklar; Gingipain

ABSTRACT

Is There Association Between Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease?

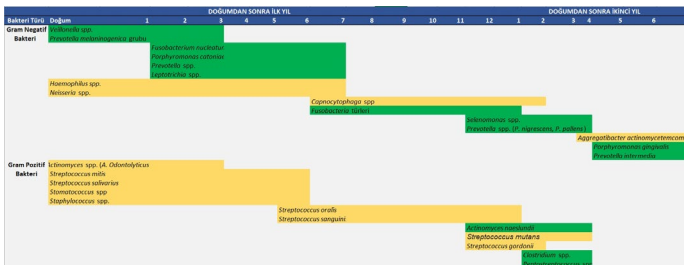
Alzheimer's disease (AD) is a progressive neuroinflammatory and neurodegenerative disease of the brain defined by the accumulation and deposition of amyloid- β , which has been identified as an antimicrobial peptide and the presence of neurofibrillary tangles composed of aggregates of aberrantly phosphorylated tau proteins. *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) is one of the several important bacterial pathogens associated with AD. The presence of periodontal pathogens and their metabolic by products in the mouth may in fact modulate the immune response beyond the oral cavity, therefore promoting the development of systemic conditions. Recent work suggests that brain colonization by the periodontal pathogen *P. gingivalis* may link these two inflammatory and degenerative conditions. Evidence of *P. gingivalis* infiltration has been detected in autopsy specimens from the brains of people with AD and in cerebrospinal fluid of individuals diagnosed with AD. Gingipains, a class of *P. gingivalis* proteases, are found in association with neurons, tau tangles, and amyloid- β in specimens from the brains of individuals with AD. Oral administration of gingipain inhibitors to mice with established brain infections decreases the abundance of *P. gingivalis* DNA in brain and mitigates the neurotoxic effects of *P. gingivalis* infection. Therefore, gingipain inhibition could provide a potential approach to the treatment of both periodontitis and AD. The aims of this review are to assess the literature to evaluate the possibility of a causal relationship between periodontal disease and Alzheimer's disease and dementia, and to identify essential gaps in the literature requiring further explorations.

KEYWORDS

Alzheimer's Disease; *Porphyromonas gingivalis*; Periodontal Diseases; Gingipain

1.Oral Mikrobiyota

Ağız boşluğunda mikrop kolonizasyonu doğumdan hemen sonra başlar (Şekil 1)¹.



Şekil 1.

Ağız boşluğunun kolonizasyonu. Bebeklerin ağızlarında en sık görülen bakteri türlerinin veya gruplarının (yaygınlık > % 25) olduğu dönemler. Anaerobik bakteriler yeşil, aerobik ve fakültatif bakteriler sarı renk ile belirtilmiştir.

Doğumun ilk gününde ağız boşluğu fakültatif anaerop ve ikinci gününde anaerop bakteriler tarafından kolonize edilir. Ağızda bulunan bakterilerin sayısı çevresel dış kaynaklara maruz kalmanın bir sonucu olarak kademeli bir şekilde artar. *Streptococcus salivarius* ve *Streptococcus mitis* yeni doğan bebeklerin ağız boşluğunu kolonize eden ilk ve en baskın oral mikroplar olarak tanımlanır. *Veillonella*, *Neisseria*, *Actinomyces* ve *Staphylococcus* türleri de ağız boşluğunun ilk kolonileri arasında sayılır. Dişler çıkmaya başladıktan sonra daha karmaşık bir oral mikrobiyota oluşur. Dişlerle birlikte ağız mikrobiyotasını kolonize eden türler arasında *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis* ve *Lactobacillus* türleri bulunur¹. Yaşamın ilk yılından itibaren *Streptococcus oralis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* ve *Streptococcus gordonii*

^a Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri ABD, İstanbul, Türkiye

dahil olmak üzere oral streptokoklar ağız içine yerleşir.² Ayrıca anaerob bakterilerden *Fusobacterium* ve *Prevotella* türler de bulunur. Daha sonraki çocukluk dönemlerinde diş sayısı arttıkça ağız boşluğundaki bakterilerin tutunması için daha fazla alan sağlandığından bakteri çeşitliliği ve sayısı artar. Yetişkinlerin oral bakteriyel mikrobiyomunda yaklaşık 700 tür bulunur. Bu türlerin çoğu normal şartlar altında zararsız kommensal bakterilerdir. Konak ile uyum içinde yaşarlar, ancak belirli şartlar altında (artan sayı, patojenite, kommensal veya faydalı bakterilerin baskılanması ve/veya azalmış konak yanıtı) hastalık yapabilirler.¹

Kommensal oral mikrobiyotanın uzun süreli sistemik antibiyotik kullanımından sonra azalması ve *Candida* enfeksiyonlarının gelişmesi oral mikrobiyotanın önemini açık bir şekilde ortaya koymaktadır.¹ Ayrıca agresif periodontitisin de kommensal *S. sanguinis* kolonizasyon kaybıyla ilişkili olduğu bulunmuştur.³ Bu araştırmaların tersine bazı araştırmacılar farelerde *Porphyromonas gingivalis* kaynaklı kemik kaybı için kommensal mikrobiyotanın gerekli olduğunu bildirmiştir.^{4,5}

2.Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıklar, yetişkinlerde en sık görülen inflamatuvar hastalıklar arasında yer alır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, ciddi periodontal hastalıkların dünya nüfusunun yaklaşık %10'unu etkilediği tahmin edilmektedir. Küresel nüfus yaşlandıkça periodontal hastalıklar önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmekte ve sağlık sistemi üzerinde artan bir yük olmaktadır. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi raporlarına göre, periodontal hastalıklar dünya çapında bir salgın olarak kabul edilir ve engelliliğe, konuşma bozukluğuna, özgüven düşüklüğüne ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olur.⁶

3.Periodontal Hastalık ve Sistemik Hastalık İlişkisi

Periodontal patojenler ve inflamasyon çalışmaları, periodontitisin çeşitli sistemik hastalıkların başlaması ve/veya ilerlemesi üzerindeki potansiyel etkisi nedeniyle diş hekimliği dışındaki araştırmacıların da dikkatini çekmiştir. Birçok çalışma ağız hastalıklarını kanser, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet, solunum yolu enfeksiyonu, olumsuz gebelik sonuçları ve nörodejeneratif hastalık dahil olmak üzere çok sayıda sistemik hastalıkla ilişkilendirmiştir.^{7,8} Ancak periodontal patojenlerin sistemik hastalığın gelişimini teşvik edip etmediği veya sistemik hastalığın periodontal patojenlerin miktarında bir artışa neden olup olmadığı henüz kesin olarak saptanamamıştır.⁸

Periodontal patojenlerin doğrudan veya dolaylı olarak ağız dışı hastalıkların gelişiminde rol oynadığı düşünülmüştür. Örneğin, ağız boşluğunda bulunan yaklaşık 30 türün özellikle de Gram negatif anaerob bakterilerin sistemik hastalığa doğrudan katkıda bulunabilen endotoksin ürettiği tespit edilmiştir.⁹

Oral patojenlerin kan dolaşımına göçü cerrahi müdahale gibi prosedürlerin ardından meydana gelir. Yetersiz diş hijyeni veya çevresel faktörlere bağlı olarak dişlerde bakteri birikiminin kemik kaybıyla da sonuçlanabilen periodontitise ve bu durum aynı zamanda sistemik olarak konağa da zarar verebilen inflamatuvar yanıtı neden olur.⁸

4.Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, beynin küçülmesine ve beyin hücrelerinin ölmesine neden olan ilerleyici bir nörolojik bozukluktur. Günlük yaşamı sekteye uğratabilecek kadar şiddetli zihinsel işlevde düşüşe neden olan demansın (bunamanın) en yaygın biçimlerinden biridir. Alzheimer hastalığı, kişinin hafızasında ve öğrenme, muhakeme etme, yargıya varma, iletişim kurma ve günlük aktiviteleri gerçekleştirme yeteneklerinde sorunlara neden olur.¹⁰

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 verileri, dünya çapında yaklaşık 50 milyon kişide demans var olduğunu ve her yıl yaklaşık 10 milyon yeni vaka tespit edildiğini göstermektedir. Bu vakaların %60-70'inin Alzheimer hastalığına sahip olduğu tahmin edilmektedir.

Alzheimer hastalığı, adını Dr. Alois Alzheimer'den almıştır. 1906'da Dr. Alzheimer, alışılmadık bir akıl hastalığından ölen bir kadının beyin dokusundaki değişiklikleri fark etmiştir. Belirtileri arasında hafıza kaybı, dil sorunları ve öngörülemez davranışlar gözlemlenmiştir. Hasta kadın öldükten sonra, beyinini incelemiş ve birçok anormal öbek (şimdi amiloid plakları olarak adlandırılır) ve karışık lif demetleri (şimdi nörofibriller veya tau, düğümler olarak adlandırılır) bulmuştur.¹¹

Alzheimer hastalığının, beyin hücrelerinin içinde ve çevresinde anormal protein birikiminden kaynaklandığı düşünülmektedir. İlgili proteinlerden biri amiloid olarak adlandırılır ve birikintileri beyin hücrelerinin etrafında plaklar oluşturur, diğer proteine tau adı verilir ve birikintileri beyin hücrelerinde düğüme neden olur.^{8,10}

Alzheimer hastalığını neyin tetiklediği hala bilinmese de durumu geliştirme riskinizi artıran çeşitli faktörlerin olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında artan yaş, aile öyküsü, tedavi edilmemiş depresyon ve kardiyovasküler hastalıkla ilişkili sigara, obezite, diyabet, yüksek tansiyon ve yüksek kolesterol gibi durumlar yer alır.^{12,13} Bazı çalışmalar, Alzheimer hastalığı riskini artıran faktör olarak kronik inflamatuvar durumlara işaret etmiş ve periodontitis gibi diğer inflamatuvar durumların Alzheimer hastalığının insidansına ve prevalansına katkıda bulunup bulunmayacağı sorusunu gündeme getirmiştir.¹⁴ Bu nedenle periodontal hastalığın demans/Alzheimer hastalığı patogenezindeki rolünün araştırılması büyük önem taşımıştır.^{13,15-17}

5. Alzheimer Hastalığı ile Periodontal Hastalık İlişkisi

Tanımlanmış bilişsel eksiklik belirtileri ile birlikte otopside beyinde ekstranöronal amiloid (A β) plaklarının ve intranöronal nörofibriler yumakların (NFT'ler) varlığı Alzheimer hastalığı için tanı kriterlerinin temelini oluşturur.^{11,14}

A β plaklarının ve NFT'lerin kökenleri ve rolleri oldukça farklı görünse de birlikte nörodejenerasyona neden olurlar. Hipokampus bol miktarda anormal şekilde fosforile tau proteininden oluşan intranöronal NFT içerir. Alzheimer hastalığının Braak evrelemesine göre, NFT'ler beyinde belirli bir sırayla yayılmakta ve bunun da klinik evrelerle bağlantı kurulmasına olanak sağlamaktadır. Tau patolojisinin erken katılımı, beyin sapının pons anatomik alanları ve locus coeruleus gibi subkortikal çekirdeklerde tanımlanır.¹⁸ Beynin bu anatomik bölgesi duygusal ve stresle ilgili faktörlere yanıt olarak norepinefrin salgılar. Ayrıca locus coeruleus, bir bireyin dikkatini ve uyanıklığını da kontrol eder bu nedenle de homeostazdaki herhangi bir olumsuz değişikliğin davranış ve ruh halini etkileyebilir. Özellikle beyin sapının locus coeruleus'un bitişiğinde trigeminal ganglion yer alır. Beyin sapı ve periodontiumun trigeminal sinir yoluyla iletişim kurduğu düşünülmüştür çünkü dişle ilgili bir ağrının beyinde kaydedildiği bulunmuştur. Ayrıca beşinci trigeminal sinir nöronlarının periodontal ligaman içinde dağıldığı bildirilmiştir.¹⁹ Bu durum periodontitis ile Alzheimer hastalığı patolojisinin ilerlemesinde erken dönemde etkilenen beyin bölgeleri arasında önemli bir bağlantı sağladığını düşündürmüştür.²⁰

Periodontitis dişeti, periodontal ligament ve alveolar kemik gibi dişi destekleyen dokulara zarar veren kronik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanır.^{9,21} *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) periodontitis için temel bir patojen olarak kabul edilen Gram negatif kokobasil şekilli bir bakteridir.^{9,21} Yapılan çalışmalar oral mikropların günlük ağız hijyeni aktiviteleri ve diş müdahaleleri ile sistemik dolaşıma girebildiklerini ve geçici bakteriyemi ataklarına neden olabildiklerini göstermiştir.^{8,20} Alzheimer'lı bireylerin aterosklerotik plaklarında ve beyinlerinde *P. gingivalis* dâhil periodontal patojenlerin varlığı tespit edilmiştir.^{20,22,23} Bununla ilgili olarak Alzheimer'lı transgenik farelerin molar dişlerinin çekilmesinin sitotoksik A β 'nin salınmasını sağladığı ve periodonsiyumun trigeminal sinir beş yoluyla bağlantısı sayesinde locus coeruleus'ta nörodejenerasyonu tetiklediği bildirilmiştir.¹⁹ Bu durum eksik molar dişlerin Alzheimer'daki nöronal kayba katkıları için bir açıklama olarak görülmüştür.^{20,24} Ayrıca gingipainlerin glikojen sentez kinaz-3 β 'ü (GSK-3 β) aktive eden inflamatuvar sinyal yoluyla serin ve treonin kalıntılarını hiperfosforile ederek tau homeostazını bozma potansiyeline sahip olduğu bulunmuştur.²⁰ Ek olarak proteolitik olarak aktif gingipainlerin NFT lezyonunu oluşturan çift sarmal filamentlerde (PHF) bulunan "VQIINK" ve "VQIVYK"

heksapeptid motifleri ile fragmanları serbest bırakmak için tau proteinini hidrolize edebildiği bildirilmiştir.²³ Bunlar, Alzheimer hastalığının gelişmesiyle periodontal hastalığın ilişkisini anlamak için bilimsel ilerlemelerde önemli yeni bulgular olarak görülmüştür.

6. *Porphyromonas gingivalis* ile Alzheimer Hastalığı İlişkisi

Alzheimer hastalığı ile periodontitis arasında olası bir ilişki son 15 yılda ortaya çıkmıştır. Yakın zamanda yapılan kapsamlı bir ağız sağlığı çalışması, beyin hasarı olan bireylerin ağız sağlığı parametrelerinin kötü ve generalize kronik periodontitis prevalansının da yüksek olduğunu göstermiştir.⁸ Beynin "immünolojik ayrıcalık" statüsü nedeniyle bağışıklık tepkilerinin olmadığı veya azaldığının düşünülmesi, kompleman aktivasyonu, sitokin ve kemokin ekspresyonu gibi Alzheimer hastalığının gelişimine katkıda bulunan farklı inflamatuvar süreçleri geçirebildiği bildirilmiştir.²⁵

Aslında inflamasyon, periodontitis ile Alzheimer hastalığı arasındaki bağlantı olarak görülmüştür. Önemli düzeyde inflamatuvar sitokin üreten aktive glial hücrelerin varlığı Alzheimer hastalığının ayırt edici özelliği olarak bulunmuştur.¹⁴ β -amiloid plakları ve tau proteinlerinin neden olduğu doğrudan hasarın yanı sıra, doğal bağışıklık yanıtı bu kümeleri beyinden temizlemeye çalışırken, temizlemek yerine nörodejenerasyonu şiddetlendirdiği bildirilmiştir.^{8,10} Böylece, Alzheimer hastalığı olan periodontitisli yaşlı hastalarda proinflamatuvar sitokinlerde bir artış tespit edildiği gözlenmiştir.⁸ Farklı anti-inflamatuvar ilaç ve sitokinleri kullanan çalışmalar, inflamasyonun Alzheimer hastalığında nörodejenerasyonun başlıca nedeni olduğu hipotezini güçlendirmiş, nazal nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların (NSAIDs) Alzheimer hastalığının başlangıcını yavaşlatmada etkili olabileceğini düşündürmüştür.⁸ Beyne mikrobiyal erişim yollarının, sızdıran bir kan-beyin bariyeri (BBB) de dahil olmak üzere çok fazla olduğu bildirilmiştir.²⁶ *P. gingivalis*'in periferik ve serebral immün yanıtları tetikleyebildiği düşünülmüştür. Periodontitisin periferik inflamasyonu sürdürerek etkisini dolaylı olarak gösterebildiği bulunmuştur. Bu durumun normalde beyinden atığın temizlenmesine yardımcı olan kusurlu duyarlılık genleri ile birlikte, mikrogial hücreleri proinflamatuvar bir fenotipe hazırlayabildiği düşünülmüştür.²⁷

Apolipoprotein E alleli 4 (APOE e4) duyarlılık geni kalıtımının varlığında Alzheimer hastalığı için diğer önemli risk faktörleri olarak görülmüştür. Etkilerinden biri normal yaşlanma sırasında bir bireyin yaşam süresi boyunca serebral kan akışının azalması ile ilgilidir ancak bu etkinin APOE 4 duyarlılık geni kalıtımı olan kişilerde daha fazla olduğu bildirilmiştir.²⁰ Yapılan çalışmalar yaşlı bireylerde beyne yeterli bir sistemik kan akışının olmadığı ve APOE 4 duyarlılık genini barındıran demanslı kişilerin felç ve küçük damar arteriosklerozu gibi serebrovasküler patolojileri hızlandırabildiğini göstermiştir.^{28,29} Ayrıca hipertansiyon ve diyabetin de orta yaşlı bireylerin

Alzheimer hastalığı riskini artırdığı³⁰ ve bu riskin bir bireyin periferik ve beyin sağlığı için metabolik etkileri olan şiddetli periodontitise bağlı *P. gingivalis* enfeksiyonu varlığında arttığı bildirilmiştir.^{20,31} Meta-analiz çalışmaları hem APOE e4 kalıtımı hem de diyabeti olan kişilerin demans riskinin, APOE e4 kalıtımı ve diyabeti olmayan kişilere göre %250 daha yüksek olduğunu, tek başına APOE 4 kalıtımı olanlar için %35 daha yüksek risk taşıdığını göstermiştir.³² Ek olarak kan-beyin bariyerinin (BBB) işlevi, normal yaşlanma sırasında ve APOE e4 genetik yatkınlığı taşıyan bilişsel olarak bozulmuş bireylerde yetersiz hale geldiği bildirilmiştir.³³⁻³⁵ Yaşlanma ve demans³⁶ sırasında bozulmuş bir BBB'nin, *P. gingivalis*'in sistemik dolaşımdan beyne geçişini potansiyel olarak kolaylaştırabilirdiği düşünülmüştür. Alzheimer hastalığı patofizyolojisi için fareler üzerinde yapılan çalışmalara göre *P. gingivalis*'in ağız boşluğundan beyne eriştiği ve BBB'nin de önemli ölçüde hasarlı olduğu görülmüştür.^{37,38} Beyne bakteriyel giriş için mekanik bir yolun proteolitik olarak aktif gingipainler yoluyla olduğu düşünülmüş ve epitelyal transmembran proteinlerinin E-kadherin, β 1 integrin ve okcludin'i parçalayarak kılcal endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları bozduğu ileri sürülmüştür. Bu durum BBB'nin geçirgenliğini arttırmıştır.³⁹ Ayrıca sistemik proinflamatuvar sitokinlerin de potansiyel olarak BBB'yi bozabildiği bildirilmiştir.⁴⁰ Bakterilerin beyne geçişinin büyük olasılıkla sıkı bağlantı bütünlüğü yeterince bozulduğunda gerçekleşeceği varsayılmıştır. Vernal ve ark.⁴¹, sitokinin BBB bütünlüğü üzerindeki olumsuz etkilerini kanıtlamak için, merkezi sinir sistemi dışındaki kapsüler serotip K1 ve K2 *P. gingivalis* suşlarının, pro-inflamatuvar interlökin sitokinleri (IL)-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, interferon (IFN)- γ ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α , makrofajlarda ve dendritik hücrelerinde, kapsüler *P. gingivalis* suşlarının sitokinin serbest bırakılması yoluyla BBB geçirgenliğini güçlendirmek için kaynaklara ihtiyaç duyduğunu bildirmiştir. Kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlar (örneğin *P. gingivalis* W83) kapsülsüz bakterilerin dış zarının lipopolisakkaritinden (LPS) farklı olan kapsül polisakkariti veya Alipopolisakkarit (A-LPS) şeklinde ek bir virülans faktörü barındırdığı bulunmuştur (örneğin *P. gingivalis* (ATCC 33277 suşu))⁴². Kapsüllü *P. gingivalis*'teki (W83) A-LPS bakteriyi daha virülan yapan Arg-gingipainlerin translasyon sonrası ilavelerine bağlı olduğundan proinflamatuvar sitokin paralizisini indükleyerek bu bakterinin virülans gelişiminde hayati bir rol oynadığı bildirilmiştir.^{43,44}

Bu nedenle kapsüllü *P. gingivalis* formlarını barındıran bir kişinin kapsülsüz bakteriyi taşıyanlara kıyasla Alzheimer hastalığı geliştirme riskinin daha yüksek olabileceği bulunmuştur. Bu durumun periodontal hastalıktan muzdarip tüm bireylerin aynı zamanda Alzheimer hastalığı göstermemesinin bir nedeni olabileceği düşünülmüştür.^{44,45}

Rubio-Perez & Morillas-Ruiz⁴⁶ yapmış olduğu çalışmada, IL-1 reseptör antagonistinin ve

immünosupresif sitokinlerin beyni daha fazla hasardan koruyabildiği ve Alzheimer hastalığının ilerleme hızını azaltabildiği bildirilmiştir. Konak, oral bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak pro-inflamatuvar sitokinleri sistemik olarak sentezler, bu da periodontal hastalığın Alzheimer hastalığını karakterize eden beyin inflamasyonuna katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür.^{25,47}

İlginc bir şekilde *P. gingivalis* ve *T. denticola* gibi periodontal patojenlerden elde edilen lipopolisakkarid (LPS), kısa süreli Alzheimer hastalığı olan post-mortem insan beyninden izole edilmiş ve bu patojenlerden kaynaklanan virülans faktörlerinin beyin iltihabı ve Alzheimer hastalığının gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmüştür.⁴⁸ Postmortem Alzheimer hastalığı olan bireylerin beyinlerinde periodontal patojen olan *T. denticola*⁴⁹ ve *C. pneumoniae*^{50,51} gibi bakteriler tespit edilmiştir, bu da inflamatuvar mediyatörlerin yanı sıra bazı periodontal patojenlerin beyin kan bariyerini geçerek beyni istila edebileceğini göstermiştir. Bu, Poole ve arkadaşlarının fare beyinlerinde *P. gingivalis*'in varlığını gösteren hayvan çalışmalarında da doğrulanmıştır.⁵² Ayrıca, Alzheimer tanısı konulmamış sağlıklı bireylere kıyasla Alzheimer hastalığı olan yaşlı bireylerin *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*⁴⁷, *F. nucleatum* ve *P. intermedia*⁵³'ya karşı daha yüksek antikor seviyeleri gözlenmiştir.

7. *Porphyromonas gingivalis* Gingipainleri

P. gingivalis'in gingipain R (RgpA, RgpB) ve gingipain K (Kgp) ürettiği bulunmuştur. Gingipainlerin kollajenazlar ve tripsin benzeri sistein proteinazlar⁵⁴ olarak sınıflandırıldığı ve *P. gingivalis*'in tüm suşları (kapsüllü / kapsülsüz) tarafından üretildiği bildirilmiştir^{55,56}. Birlikte bağışıklık yanıtına katılan çeşitli proteinleri bozdukları bulunmuştur⁵⁷. *P. gingivalis*'in tüm suşları tarafından salgılanan tripsin benzeri sistein proteinazlar araştırmacıların ilgisini çekmiştir; ^{55,56} bunlar peptitleri spesifik olarak Arginin-Xaa ve Lizin-Xaa'da (Xaa = herhangi bir amino asit) C terminalinden ayırmıştır. Arg'ye spesifik proteolitik aktivite, rgpA/B genleri tarafından kodlanırken Lys'e spesifik aktivite kgp geni tarafından kodlandığı bildirilmiştir.

Rgp ve Kgp, *P. gingivalis* ile ilişkili tripsin benzeri aktiviteden sorumlu enzimler olarak bildirilmiş ve bu nedenle tau NFT'ler bağlamında önemli olduğu vurgulanmıştır.⁵⁵ Son çalışmalar, tau proteininin ve aktinin Kgp gingipain'in substratları olduğunu varsaymıştır^{19,58}. Ne Lysgingipain ne de Arg-gingipain'in sistatinler ve antichymotrypsin gibi dahili proteaz inhibitörleri tarafından inhibe edilmediği ve bu nedenle konak dokulara yayılabildiği gözlenmiştir. Ayrıca gingipainlerin 0-45°C arasında ve 5.5 ile 10.5 arası pH dalgalanmaları aralığında termal olarak dayanıklı olduğu bildirilmiştir.⁵⁹ Tau proteinlerinin tripsine duyarlılığı göz önüne alındığında in vivo gingipainler için potansiyel bir substrat olduğu düşünülmüştür.²³ Bu heyecan verici bulgu şu anda Faz

III klinik denemelerinde olan *P. gingivalis* tarafından salgılanan farklı tipteki gingipainlerin toksik etkilerini bloke etmek için tasarlanmış düşük moleküler ağırlıklı küçük moleküllere dayalı tedavi (COR388) için potansiyel olarak büyük bir dönüm noktası olmuştur.⁶⁰

8. *Porphyromonas gingivalis* ile Nörodejenerasyon İlişkisi

Alzheimer hastalığı nörodejeneratif bir hastalık olarak kabul edilmiş ve bu nedenle nöronal kayıp hastalık sürecinde çok önemli olmuştur. Bu amaçla Goto ve ark.¹⁹, üçlü transgenik Alzheimer (3xTg-AD) farelerinde molar dişlerin cerrahi çekimlerini gerçekleştirmiş ve periodontal ligament içinde lokus coeruleus'a trigeminal dağılımı içeren bir nörodejeneratif yolu ortaya çıkarmıştır. Locus coeruleus'tan sonra tau patolojisinin hipokampusu yayıldığı gözlenmiştir. Alzheimer hastalarında azı dişlerinin kaybı ağırlıklı olarak periodontitis ile bağdaştırılmış ve genel olarak diş kaybı, daha yüksek Alzheimer riski ile ilişkilendirilmiştir.^{20,24} *P. gingivalis*'in (ATCC 33277) aktif gingipainlerin kalıcı ekspresyonu olan bir in vitro kültür sisteminde indüklenmiş pluripotent kök hücrelerden (iPSC) türetilen enfekte nöronlarda Alzheimer benzeri bir nörodejenerasyona ve üç gün boyunca %25 nöron kaybına neden olduğu bildirilmiştir.⁶¹ Farklılaştırılmış iPSC nöronları aylarca korunabildiği bildirilmiş ve insanlarda Alzheimer hastalığı ile ilişkili nörodejeneratif süreçlerin yıllarını incelemeye kıyasla nöronal dejenerasyonu ölçmenin zaman açısından verimli bir in vitro analizini sunduğu belirtilmiştir. *P. gingivalis*'in nöronları istila edebildiği ve bu nöronlar içinde yaşamını sürdürebildiği gözlenmiştir. Ayrıca proteolitik olarak aktif olan intranöronal gingipainler oluşturabildiği bunun da Alzheimer hastalığında meydana gelen NFT lezyon oluşumuyla ilişkili doğrudan nörodejenerasyon olasılığını gösterdiği bildirilmiştir.⁶¹

9. Tau Proteini ile Gingipainlerin Etkileşimi

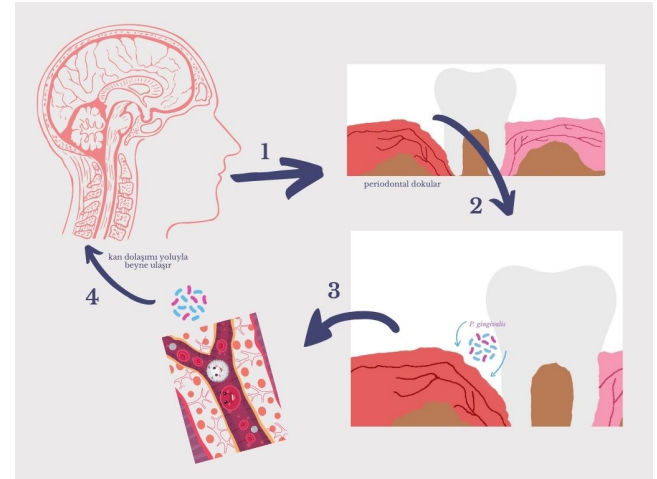
NFT'ler mikrotübüllere bağlanan hiperfosforile tau proteinlerini temsil eder. Mikrotübüllerin hiperfosforilasyonu anormaldir böylece normal tau çözünmez hale gelir ve ardından kümelenir. Bu durum aynı zamanda mikrotübüllerin spesifik nöronların perinükleer sitoplazmasında bulunan membrana bağlı olmayan anormal PHF kütlelerine çökmesine de neden olur. Bunlar NFT'leri oluşturur.⁶² Bakteriyel etkileşime bağlı NFT lezyonunun oluşumu, Alzheimer'lı vakalardan alınan beyin otopsilerinde bazı mikropların varlığını doğrulamıştır. Bu mikroplar; *Actinomyces*⁶³, *P. gingivalis*^{23,60}, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*⁶⁴, *Herpes Simplex* tip 1 virüsü (HSV1)⁶⁵ ve oral / oral olmayan bazı spiroket türleridir.⁶⁶ Dominy ve ark.²³, tau proteininin *P. gingivalis* proteaz gingipainleri için bir substrat olduğunu göstermiş ve sonuç olarak ortaya çıkan tau protein fragmanlarının beyin parankimal dokularına salınabildiğini gözlemlemiştir. Boyutlarına bağlı olarak bu hücre dışı fosforile tau

fragmanlarının diğer nöronlar için doğrudan toksik olabildiği düşünülmüştür. Daha küçük boyutlu fosforile tau fragmanlarının nörotransmitter alımı sırasında sinaptik yarıklardaki diğer bağlantı hücreleri tarafından alınabildiği böylece nörondan nörona yayılmasını kolaylaştırdığı ve ardından patolojiyi yaydığı bildirilmiştir.

10. Periodontitis ve Alzheimer Hastalığı İlişki Çalışmaları

Çeşitli çalışmalar Alzheimer hastalığı ile periodontitis arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bazıları basit epidemiyolojik çalışmalar^{45,67-69}, bazıları ise periodontiti serum β -amiloid seviyeleri⁷⁰ yada amiloid⁷¹ için beyin görüntüleme ile ilişkilendiren çalışmalar olmuştur.

P. gingivalis'in kronik periodontitise sebep olan temel bir patojen olduğu bildirilmiştir.^{4,21} Ayrıca *P. gingivalis*'in kan dolaşımına geçebildiği ve ağız dışı dokularda kolonize olabildiği de bulunmuştur (Şekil 2)^{72,73}.



Şekil 2.

P. gingivalis periodontal dokuları istila ederek periodontal mikrosirkülasyona girerek kan dolaşımına yayılabilir ve beyni kolonize edebilir.

Fareler üzerinde periodontitis ve Alzheimer hastalığı arasındaki olası bağlantıyı açıklamada *P. gingivalis*'in rolünü önemli derecede destekleyen çalışmalar yapılmıştır.^{23,52,74} Oral yoldan *P. gingivalis* ile enfekte olan farelerin beyinleri, *P. gingivalis* infiltrasyonunun yanı sıra nöroinflamasyon, amiloid plaklar, aktive mikrogliya, tau yumakları ve nörodejenerasyon bulguları göstermiştir. Gingipainlerin enfekte farelerin beyinlerinde tespit edilebildiği ve buradan da nöronlar, mikrogliya ve astrositlere lokalize olabildiği ve ayrıca hücre dışı olarak da bulunabildikleri tespit edilmiştir.^{23,52,74}

P. gingivalis'in hayatta kalması için proteolitik bir enzim olan gingipainin gerekli olduğu bulunmuştur⁷⁵ Yapılan çalışmalar ışığında gingipainlerin engellenmesi *P. gingivalis*'in gelişmesini ve/veya çoğalmasını engelleyebileceği düşünülmüştür.

Yapılan son çalışmalara göre, Alzheimer hastalıklı kişilerin beyinlerinden alınan otopsi örneklerinde *P. gingivalis* lipopolisakariti⁴⁸ ve DNA'sı²³ bulunmuştur. Ayrıca klinik olarak Alzheimer hastalığı tanısı konan hafif-orta derecede bilişsel bozukluğu olan bireylerin beyin omurilik sıvısı ve tükürüğünde *P. gingivalis* DNA'sı bulunmuştur²³

Dominy ve ark.²³ periodontal hastalığı olan bireylerin dişeti dokusunda immünohistokimyasal olarak tespit edilebilen gingipainlerin sadece dişetinde değil beyin otopsi örneklerinde de bulunduğunu bildirmiştir. Alzheimer'lı beyin otopsi örnekleri bilişsel işlev bozukluğu göstermemiş kişilerden alınan örneklerle kıyasla daha bol gingipain içerdiği ve bunun tau ve ubikitin patolojisiyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Gingipainler beyinde lokalize olsalar da en belirgin olarak hipokampus gibi hafıza ile ilişkili bölgelerde görülmüştür. Tüm bunlara ek olarak immüno Floresans analizleri, gingipainlerin nöronlarla birlikte lokalize olduğunu ve tau yumakları ile hücre içi β -amiloid ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.⁶⁰

Gingipainler *P. gingivalis*'in hayatta kalması için gerekli olduğundan, inhibisyonunun periodontitisin tedavisi için bir mekanizma sağlayabileceği ve buna bağlı olarak, *P. gingivalis* periodontitis ve Alzheimer hastalığı arasında bir bağlantı sağlıyorsa, gingipain inhibisyonunun Alzheimer hastalığı patolojisini de etkileyebileceği düşünülmüştür.⁶⁰

Dominy ve ark.²³ bir dizi küçük molekülü gingipain inhibitörü geliştirmiş ve bunların nöronal olarak farklılaşmış bir nöroblastoma hücre hattı kullanarak farelerin beyinlerinde ve bir in vitro sistemde gingipain nörotoksitesi üzerindeki etkilerini incelemiştir. Farelerin gingipain inhibitörleri ile ön tedavisi, doğrudan hipokampus içine gingipain enjekte etmenin nörotoksik etkilerinden korumuştur. Ayrıca gingipain inhibitörleri kültürlenmiş hücreleri *P. gingivalis*'in toksik etkilerinden korurken, moksifloksasin ve doksisiklin gibi antibiyotikler ve β -amiloid üretimini inhibe eden bir ilaç olan Semagacestat'ın korumadığı bildirilmiştir.

Özellikle bir gingipain inhibitörünün, *P. gingivalis*'in neden olduğu beyin enfeksiyonu için farelere oral yoldan verilmesi, beyindeki *P. gingivalis* DNA miktarının yanı sıra β -amiloid ve inflammatuar mediyatör tümör nekroz faktörü- α 'yı da azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca gingipain inhibitörlerinin uygulanması, *P. gingivalis* enfeksiyonunun nörotoksik etkilerini hafiflettiği bildirilmiştir, böylece inhibitörle tedavi edilen enfekte farelerin beyinlerinde, tedavi edilmemiş enfekte farelerin beyinlerine kıyasla önemli ölçüde daha fazla hipokampal nöron tespit edilebildiği görülmüştür.⁶⁰

Bu veriler, gingipain inhibitörlerinin hem periodontitis hem de Alzheimer hastalığının tedavisi için umut verici bir yaklaşım olabileceğini düşündürmüştür. Gingipain inhibitörü olarak düşünülen bileşiklerden biri olan COR388 ile ilgili birkaç Faz 1a/b Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) klinik deneyleri tamamlanmıştır. Bu Faz 1a/b denemeleri 28 günlük COR388 uygulamasının iyi tolere edildiği gösterilmiş, istenen terapötik konsantrasyonlara ulaşmak için hızla emilmiş ve bir AH belirteci olan beyin omurilik sıvısındaki ApoE fragmanlarının konsantrasyonunu düşürdüğü gözlenmiştir. COR388 için faz çalışmaları şu anda hala devam etmektedir.

Sonuç olarak, son yıllarda sayıları giderek artan araştırmalara göre, periodontal patojenlerin doğrudan veya dolaylı olarak genel sağlık üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir. Yapılan epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalar bakteriyemi veya periodontal hastalığa bağlı inflamasyon ve sistemik hastalık arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Alzheimer hastalığı patofizyolojisi için güçlü bir risk faktörü olarak görülen ve bir periodontal patojen olan *P. gingivalis*'in inflammatuar ve dejeneratif durum arasındaki mekanik bağlantının daha fazla araştırılmasına ve periodontal patojenlerin veya ardından gelen inflamasyonun sistemik hastalığa neden olduğu veya katkıda bulunduğu mekanizmaları aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, yetersiz ağız hijyeninin kronik periodontitise katkıda bulunduğu ve dolaylı olarak Alzheimer hastalığı riskini arttırabildiği gözlenmiştir. Alzheimer hastalığı olan hastalar da ise uygun ağız hijyenini sürdürme becerisinde bozukluklar sergilenmiş bu durum da periodontitis riskini arttırmıştır. Ağız sağlığının korunmasının Alzheimer hastalığına karşı profilaktik bir önlem haline gelebileceği düşünülmüştür.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Beyza Olukpınar Genç, Tanju Kadir;
Tasarım: Beyza Olukpınar Genç, Tanju Kadir;
Denetleme/Danışmanlık: Tanju Kadir; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Beyza Olukpınar Genç; **Analiz ve/veya Yorum:** Beyza Olukpınar Genç, Tanju Kadir;
Kaynak Taraması: Beyza Olukpınar Genç, Tanju Kadir; **Makalenin Yazımı:** Beyza Olukpınar Genç; **Eleştirel İnceleme:** Tanju Kadir.

KAYNAKLAR

1. Newman MG, H.Tahei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Newman and Carranza's Clinical Periodontology, 13th Edition. 13th ed. (Carranza FA, Satheesh Elangovan, Marcelo Freire, Søren Jepsen, Perry R. Klokkevold, Newman MG, eds.); 2019.
2. Caufield PW, Dasanayake AP, Li Y, Pan Y, Hsu J, Hardin JM. Natural history of *Streptococcus sanguinis* in the oral cavity of infants: Evidence for a discrete window of infectivity. *Infect Immun*. Published online 2000. doi:10.1128/IAI.68.7.4018-4023.2000
3. Stingu CS, Eschrich K, Rodloff AC, Schaumann R, Jentsch H. Periodontitis is associated with a loss of colonization by *Streptococcus sanguinis*. *J Med Microbiol*. Published online 2008. doi:10.1099/jmm.0.47649-0
4. Darveau RP, Hajishengallis G, Curtis MA. *Porphyromonas gingivalis* as a potential community activist for disease. *J Dent Res*. Published online 2012. doi:10.1177/0022034512453589
5. Abusleme L, Dupuy AK, Dutzan N, et al. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *ISME J*. Published online 2013. doi:10.1038/ismej.2012.174
6. CDC researchers find close to half of American adults have periodontitis. *J Can Dent Assoc*. Published online 2012.
7. Whitmore SE, Lamont RJ. Oral Bacteria and Cancer. *PLoS Pathog*. Published online 2014. doi:10.1371/journal.ppat.1003933
8. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J*. 2019;42:27-35. doi:10.1016/j.bj.2018.12.001
9. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134-144. doi:10.1111/j.1600-051X.1998.tb02419.x
10. Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association? *Geriatr Gerontol Int*. Published online 2015. doi:10.1111/ggi.12425
11. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's disease: Past, present, and future. *J Int Neuropsychol Soc*. Published online 2017. doi:10.1017/S135561771700100X
12. Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time-current evidence. *Nat Rev Neurol*. Published online 2017. doi:10.1038/nrneurol.2017.63
13. Kamber AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon MJ. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontol* 2000. Published online 2020. doi:10.1111/prd.12327
14. Kamber AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. *Alzheimer's Dement*. Published online 2008. doi:10.1016/j.jalz.2007.08.004
15. Daly B, Thompsell A, Sharpling J, et al. Evidence summary: The relationship between oral health and dementia. *Br Dent J*. Published online 2018. doi:10.1038/sj.bdj.2017.992
16. Gusman DJR, Mello-Neto JM, Alves BES, et al. Periodontal disease severity in subjects with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. Published online 2018. doi:10.1016/j.archger.2018.02.016
17. Maldonado A, Laugisch O, Bürgin W, Sculean A, Eick S. Clinical periodontal variables in patients with and without dementia—a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. Published online 2018. doi:10.1007/s00784-018-2523-x
18. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. Published online 1991. doi:10.1007/BF00308809
19. Goto T, Kuramoto E, Dhar A, et al. Neurodegeneration of Trigeminal Mesencephalic Neurons by the Tooth Loss Triggers the Progression of Alzheimer's Disease in 3×Tg-AD Model Mice. *J Alzheimer's Dis*. Published online 2020. doi:10.3233/JAD-200257
20. Kanagasigam S, Chukkapalli SS, Welbury R, Singhrao SK. *Porphyromonas gingivalis* is a Strong Risk Factor for Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis Reports*. Published online 2020. doi:10.3233/adr-200250,
21. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. Published online 2012. doi:10.1038/nrmicro2873
22. Riviere G, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol*. Published online 2002. doi:10.1046/j.0902-0055.2001.00100.x
23. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. Published online 2019. doi:10.1126/sciadv.aau3333
24. Chen J, Ren CJ, Wu L, et al. Tooth Loss Is Associated With Increased Risk of Dementia and With a Dose-Response Relationship. *Front Aging Neurosci*. Published online 2018. doi:10.3389/fnagi.2018.00415
25. Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. Published online 2000. doi:10.1016/S0197-4580(00)00124-X

26. Singh Rao SK, Harding A. Is Alzheimer's disease a polymicrobial host microbiome dysbiosis? *Expert Rev Anti Infect Ther.* Published online 2020. doi:10.1080/14787210.2020.1729741
27. Olsen I, Singh Rao SK. Interaction between genetic factors, *Porphyromonas gingivalis* and microglia to promote Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol.* Published online 2020. doi:10.1080/20002297.2020.1820834
28. Yip AG, McKee AC, Green RC, et al. APOE, vascular pathology, and the AD brain. *Neurology.* Published online 2005. doi:10.1212/01.wnl.0000168863.49053.4d
29. Jin YP, Østbye T, Feightner JW, Di Legge S, Hachinski V. Joint effect of stroke and APOE 4 on dementia risk: The Canadian Study of Health and Aging. *Neurology.* Published online 2008. doi:10.1212/01.wnl.0000284609.77385.03
30. Xu W, Tan L, Wang HF, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Published online 2015. doi:10.1136/jnnp-2015-310548
31. Kulashekar M, Stom SM, Peuler JD. Resveratrol's potential in the adjunctive management of cardiovascular disease, obesity, diabetes, Alzheimer disease, and cancer. *J Am Osteopath Assoc.* Published online 2018. doi:10.7556/jaoa.2018.133
32. Li L, Cavuoto M, Biddiscombe K, Pike KE, Ravona-Springer R. Diabetes Mellitus Increases Risk of Incident Dementia in APOE ϵ 4 Carriers: A Meta-Analysis. *J Alzheimer's Dis.* Published online 2020. doi:10.3233/JAD-191068
33. Montagne A, Barnes SR, Sweeney MD, et al. Blood-Brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron.* Published online 2015. doi:10.1016/j.neuron.2014.12.032
34. Goodall EF, Wang C, Simpson JE, et al. Age-associated changes in the blood-brain barrier: comparative studies in human and mouse. *Neuropathol Appl Neurobiol.* Published online 2018. doi:10.1111/nan.12408
35. Montagne A, Nation DA, Pa J, Sweeney MD, Toga AW, Zlokovic B V. Brain imaging of neurovascular dysfunction in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* Published online 2016. doi:10.1007/s00401-016-1570-0
36. Halliday MR, Rege S V., Ma Q, et al. Accelerated pericyte degeneration and blood-brain barrier breakdown in apolipoprotein E4 carriers with Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* Published online 2016. doi:10.1038/jcbfm.2015.44
37. Singh Rao SK, Chukkapalli S, Poole S, Velsko I, Crean SJ, Kesavalu L. Chronic *porphyromonas gingivalis* infection accelerates the occurrence of age-related granules in ApoE $^{-/-}$ mice brains. *J Oral Microbiol.* Published online 2017. doi:10.1080/20002297.2016.1270602
38. Rokad F, Moseley R, Hardy RS, et al. Cerebral Oxidative Stress and Microvasculature Defects in TNF- α Expressing Transgenic and *Porphyromonas gingivalis* -Infected ApoE $^{-/-}$ Mice. *J Alzheimer's Dis.* Published online 2017. doi:10.3233/JAD-170304
39. Sheets SM, Potempa J, Travis J, Casiano CA, Fletcher HM. Gingipains from *Porphyromonas gingivalis* W83 induce cell adhesion molecule cleavage and apoptosis in endothelial cells. *Infect Immun.* Published online 2005. doi:10.1128/IAI.73.3.1543-1552.2005
40. Lv S, Song HL, Zhou Y, et al. Tumour necrosis factor- α affects blood-brain barrier permeability and tight junction-associated occludin in acute liver failure. *Liver Int.* Published online 2010. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02211.x
41. Vernal R, León R, Silva A, Van Winkelhoff AJ, Garcia-Sanz JA, Sanz M. Differential cytokine expression by human dendritic cells in response to different *Porphyromonas gingivalis* capsular serotypes. *J Clin Periodontol.* Published online 2009. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01462.x
42. Olsen I, Singh Rao SK. Importance of heterogeneity in *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide lipid A in tissue specific inflammatory signalling. *J Oral Microbiol.* Published online 2018. doi:10.1080/20002297.2018.1440128
43. Zenobia C, Hasturk H, Nguyen D, Van Dyke TE, Kantarci A, Darveau RP. *Porphyromonas gingivalis* lipid a phosphatase activity is critical for colonization and increasing the commensal load in the rabbit ligature model. *Infect Immun.* Published online 2014. doi:10.1128/IAI.01136-13
44. Farhad SZ, Amini S, Khalilian A, et al. The effect of chronic periodontitis on serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer disease. *Dent Res J (Isfahan).* Published online 2014.
45. Stein PS, Desrosiers M, Donegan SJ, Yepes JF, Kryscio RJ. Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun Study. *J Am Dent Assoc.* Published online 2007. doi:10.14219/jada.archive.2007.0046
46. Rubio-Perez JM, Morillas-Ruiz JM. A review: Inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. *Sci World J.* Published online 2012. doi:10.1100/2012/756357
47. Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, et al. TNF- α and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol.* Published online 2009. doi:10.1016/j.jneuroim.2009.08.013
48. Poole S, Singh Rao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean SJ. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimer's Dis.* Published online 2013. doi:10.3233/JAD-121918

49. Ellen RP, Galimanas VB. Spirochetes at the forefront of periodontal infections. *Periodontol* 2000. Published online 2005. doi:10.1111/j.1600-0757.2005.00108.x
50. Roulis E, Bachmann NL, Myers GSA, et al. Comparative genomic analysis of human *Chlamydia pneumoniae* isolates from respiratory, brain and cardiac tissues. *Genomics*. Published online 2015. doi:10.1016/j.ygeno.2015.09.008
51. Hammond CJ, Hallock LR, Howanski RJ, Appelt DM, Little CS, Balin BJ. Immunohistological detection of *Chlamydia pneumoniae* in the Alzheimer's disease brain. *BMC Neurosci*. Published online 2010. doi:10.1186/1471-2202-11-121
52. Poole S, Singhrao SK, Chukkapalli S, et al. Active invasion of *Porphyromonas gingivalis* and infection-induced complement activation in ApoE^{-/-} mice brains. *J Alzheimer's Dis*. Published online 2014. doi:10.3233/JAD-140315
53. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. Published online 2012. doi:10.1016/j.jalz.2011.04.006
54. Smalley JW, Birss AJ, Kay HM, McKee AS, Marsh PD. The distribution of trypsin-like enzyme activity in cultures of a virulent and an a virulent strain of *Bacteroides gingivalis* W50. *Oral Microbiol Immunol*. Published online 1989. doi:10.1111/j.1399-302X.1989.tb00249.x
55. Potempa J, Pike R, Travis J. The multiple forms of trypsin-like activity present in various strains of *Porphyromonas gingivalis* are due to the presence of either Arg-gingipain or Lys-gingipain. *Infect Immun*. Published online 1995. doi:10.1128/iai.63.4.1176-1182.1995
56. Imamura T. The Role of Gingipains in the Pathogenesis of Periodontal Disease. *J Periodontol*. Published online 2003. doi:10.1902/jop.2003.74.1.111
57. Tsutsui H, Kinouchi T, Wakano Y, Ohnishi Y. Purification and characterization of a protease from *Bacteroides gingivalis* 381. *Infect Immun*. Published online 1987. doi:10.1128/iai.55.2.420-427.1987
58. Cabrales Fontela Y, Kadavath H, Biernat J, Riedel D, Mandelkow E, Zweckstetter M. Multivalent cross-linking of actin filaments and microtubules through the microtubule-associated protein Tau. *Nat Commun*. Published online 2017. doi:10.1038/s41467-017-02230-8
59. Abe N, Kadowaki T, Okamoto K, Nakayama K, Ohishi M, Yamamoto K. Biochemical and functional properties of lysine-specific cysteine proteinase (Lys-Gingipain) as a virulence factor of *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease. *J Biochem*. Published online 1998. doi:10.1093/oxfordjournals.jbchem.a021937
60. Ryder MI. *Porphyromonas gingivalis* and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. *J Periodontol*. Published online 2020. doi:10.1002/JPER.20-0104
61. Haditsch U, Roth T, Rodriguez L, et al. Alzheimer's Disease-Like Neurodegeneration in *Porphyromonas gingivalis* Infected Neurons with Persistent Expression of Active Gingipains. *J Alzheimer's Dis*. Published online 2020. doi:10.3233/JAD-200393
62. Goedert M, Klug A, Crowther RA. Tau protein, the paired helical filament and Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. Published online 2006. doi:10.3233/jad-2006-9s323
63. Siddiqui H, Eribe ER, Singhrao SK, Olsen I. High Throughput Sequencing Detect Gingivitis And Periodontal Oral Bacteria In Alzheimer's Disease Autopsy Brains. *Neuro Res*. Published online 2019. doi:10.35702/nrj.10003
64. Balin BJ, Gérard HC, Arking EJ, et al. Identification and localization of *Chlamydia pneumoniae* in the Alzheimer's brain. *Med Microbiol Immunol*. Published online 1998. doi:10.1007/s004300050071
65. Itzhaki RF, Wozniak MA. Herpes simplex virus type 1, apolipoprotein E, and cholesterol: A dangerous liaison in Alzheimer's disease and other disorders. *Prog Lipid Res*. Published online 2006. doi:10.1016/j.plipres.2005.11.003
66. Miklossy J. Alzheimer's disease - a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *J Neuroinflammation*. Published online 2011. doi:10.1186/1742-2094-8-90
67. Grabe HJ, Schwahn C, Völzke H, et al. Tooth loss and cognitive impairment. *J Clin Periodontol*. Published online 2009. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01426.x
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. *Alzheimer's Res Ther*. Published online 2017. doi:10.1186/s13195-017-0282-6
69. Choi S, Kim K, Chang J, et al. Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *J Am Geriatr Soc*. Published online 2019. doi:10.1111/jgs.15828
70. Gil-Montoya JA, Barrios R, Santana S, et al. Association Between Periodontitis and Amyloid β Peptide in Elderly People With and Without Cognitive Impairment. *J Periodontol*. Published online 2017. doi:10.1902/jop.2017.170071
71. Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging*. Published online 2015. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.038

72. Mougeot JLC, Stevens CB, Paster BJ, Brennan MT, Lockhart PB, Mougeot FKB. Porphyromonas gingivalis is the most abundant species detected in coronary and femoral arteries. J Oral Microbiol. Published online 2017. doi:10.1080/20002297.2017.1281562
73. Ishikawa M, Yoshida K, Okamura H, et al. Oral Porphyromonas gingivalis translocates to the liver and regulates hepatic glycogen synthesis through the Akt/GSK-3 β signaling pathway. Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis. Published online 2013. doi:10.1016/j.bbadis.2013.07.012
74. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. PLoS One. Published online 2018. doi:10.1371/journal.pone.0204941
75. Guo Y, Nguyen KA, Potempa J. Dichotomy of gingipains action as virulence factors: From cleaving substrates with the precision of a surgeon's knife to a meat chopper-like brutal degradation of proteins. Periodontol 2000. Published online 2010. doi:10.1111/j.1600-0757.2010.00377.x

Yazışma Adresi:

Beyza OLUKPINAR GENÇ
Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp
Bilimleri ABD Başbüyük Yolu 9/3 34854, Maltepe,
İstanbul, Türkiye
E-mail : beyzaolukpinar@marun.edu.tr