

Alzheimer Hastalığı ve Oral Mikrobiyota

Alzheimer's Disease and Oral Microbiota

^{ID} Benan SEMERCİOĞLU^a,

^aSANKO Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gaziantep, Türkiye

ÖZET

Alzheimer hastalığı, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen hücre dışı Beta-amiloid plakları birikimi ve nörofibriler düğümlerde hücre içi hiperfosforile Tau proteini birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Alzheimer hastalığının başlaması ve ilerleyişi ile ilişkili genetik ve çevresel risk faktörleri heterojen ve nadirdir. Bu faktörlerin yanı sıra artan yaş, beslenme, sigara/alkol, kronik kalp hastalığı ve fiziksel aktivite durumu da Alzheimer hastalığını etkilemektedir. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu mikrobiyotanın özellikle de oral mikrobiyota ile Alzheimer hastalığı arasında potansiyel bir bağlantı olduğu görülmektedir. Alzheimer hastalığı ve ağız sağlığı ilişkilidir, çünkü Alzheimer hastalarında tipik olarak bulunan bilişsel bozukluk ağız motor becerilerinde (yani, dudak hareketlerinde bozulma ve yutma fonksiyonunda azalma) ve ağız bakımı yapma yeteneği dâhil normal günlük aktivitelerin gerçekleştirilmesinde zorluklara yol açar ki bu da periodontitis ve çürük gelişme riskini artırır. Alzheimer hastalığı tedavisinde farmakolojik tedavinin yanı sıra risk faktörü olan/olmayan, fiziksel ve bilişsel olarak sağlıklı bireylerde yapılan diyet müdahale çalışmaları, beyindeki Beta-amiloid plakları birikimi, serebral glukoz metabolizması ve artan gri madde hacmi gibi Alzheimer hastalığı ile ilgili biyolojik ve görüntüleme parametrelerinde değişiklik yapma olasılığını ortaya koymuştur. Özellikle bu müdahaleler D ve B12 vitaminleri ve çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengin diyetlere uyulmasına dayanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer; Mikrobiyota; Beslenme; Ağız Sağlığı

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a disease characterized by extracellular accumulation of Beta-amyloid plaques and intracellular accumulation of hyperphosphorylated Tau protein in neurofibrillary nodes, affecting millions of people worldwide. Genetic and environmental risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease are heterogeneous and rare. In addition to these factors, increasing age, nutrition, smoking/alcohol, chronic heart disease and physical activity status also affect Alzheimer's disease. Also, as a result of studies conducted in recent years, it is seen that there is a potential connection between the microbiota, especially the oral microbiota, and Alzheimer's disease. Alzheimer's disease and oral health are related because the cognitive impairment typically found in Alzheimer's patients leads to difficulties in performing normal daily activities, including oral motor skills (i.e., impaired lip movement and decreased swallowing function) and the ability to perform oral care, which increases the risk of developing periodontitis and caries. As well as pharmacological treatment of Alzheimer's disease, dietary intervention studies in physically and cognitively healthy individuals with or without risk factors, changes in Alzheimer's disease-related biological and imaging parameters such as Beta-amyloid plaques deposition in the brain, cerebral glucose metabolism and increased gray matter volume. In particular, these interventions are based on adherence to diets rich in vitamins D and B12 and polyunsaturated fatty acids.

Keywords: Alzheimer's Disease; Microbiota; Nutrition; Oral Health



Correspondence: ¹Benan SEMERCİOĞLU

¹ SANKO Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gaziantep, Türkiye

E-mail: dytbenansahin@gmail.com

Received: -27 Aralık 2022

Accepted: 28 Aralık 2022

Available online: 30 Aralık 2022

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AD), dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen bir hastalıktır. AD'nin başlaması ve ilerleyişi ile ilişkili genetik ve çevresel risk faktörleri heterojen ve nadir olmakla birlikte, artan kanıtlar ayrıca mikrobiyotanın özellikle de oral mikrobiyotanın AD ile potansiyel bir bağlantısı olduğunu göstermektedir (1). Disbiyotik bir oral mikrobiyota, hastalıkla ilişkili mikroorganizmalara karşı muhtemelen daha az koruyucu olmakta ve konakçının enfeksiyona duyarlılığını arttırmaktadır. Böylece inflamatuvar hastalıklara aracılık etmektedir. Oral hastalıklarının gelişimi için ana risk faktörleri, tekrarlayan ve kronik enfeksiyonlara yol açan zayıf ağız hijyeni ve karyojenik patojen aktivitesine müdahale eden diyetlerdir (2). AD, oral mikrobiyota ve beslenme üçgeninin önemini kavranması hastalığın ilerleyişinin önlenmesi için gereklidir.

1. ALZHEIMER NEDİR?

Alzheimer hastalığı, bir tür nörodejeneratif beyin hastalığıdır. AD'nin, semptomlar ortaya çıkmadan 20 yılı aşkın zaman önce başladığı ve beyindeki, kişi tarafından fark edilmeyen, küçük değişiklikler olduğu düşünülmektedir (3).

Alzheimer hastalığı aslında, artan yaşla birlikte hücre dışı Beta-amiloid (Ab) plakları birikimi ve nörofibriler düğümlerde hücre içi hiperfosforile Tau proteini birikimi ile karakterizedir. Bu anormal protein birikimleri ise nörodejenerasyona ve bilişsel bozulmaya neden olmaktadır (4).

Demans ise, belirli bir semptom grubu için genel bir terimdir. Demansın karakteristik semptomları, bir kişinin günlük aktiviteleri gerçekleştirme yeteneğini etkileyen hafıza, dil, problem çözme ve diğer düşünme becerileri ile ilgili zorluklardır. Demansın birçok nedeni

vardır. AD ise demansın en yaygın nedenidir (%60-80) ve aslında bir türüdür (2, 5).

1.1. Alzheimer Risk Faktörleri

- Genetik faktörler
- Artan Yaş
- Beslenme
- Sigara-Alkol
- Kronik kalp hastalığı
- Fiziksel Aktivite Durumu
- Mikrobiyota (2).

1.2. Alzheimer Semptomları

Semptomlar, beyin düşünme, öğrenme ve bilişsel işlev ile ilgili kısımlarındaki nöronlar hasar gördüğü veya yok edildiği için ortaya çıkar. Ancak yıllar süren beyin değişikliklerinden sonra kişiler hafıza kaybı ve dil problemleri gibi belirgin semptomlar yaşarlar. Semptomlar zamanla artar ve bireylerin günlük aktiviteleri gerçekleştirme becerisine müdahale etmeye başlar. Hastalığın sonlarında, bir kişinin yürüme ve yutma gibi temel bedensel işlevleri yerine getirmesini sağlayan nöronlar da etkilenir. Nihayetinde AD, ölümcüldür (6).

1.3. Alzheimer Hastalığı Aşamaları

Mevcut araştırmalar AD'nin üç aşamasını tanımlamaktadır:

1. Klinik öncesi AD,
2. AD'ye bağlı hafif bilişsel bozukluk (MCI) ve
3. AD'ye bağlı demans (geç başlangıçlı AD).- 65 yaş üstü

Semptomlar, son iki aşamada mevcuttur (Ancak değişen derecelerde). Alzheimer hastalığına bağlı demans aşaması ise, semptomların günlük aktiviteleri gerçekleştirme yeteneğini ne ölçüde etkilediğini yansıtan hafif, orta ve şiddetli şekilde aşamalara ayrılmıştır (2).

1.4. Alzheimer Teşhisi-Biyobelirteçleri

Alzheimer hastalığı için biyobelirteç olarak incelenen çeşitli faktörler arasında,

öncelikli olarak beyindeki biriken anormal Ab ve Tau proteini miktarları vardır. Ancak; AD'ye bağlı demans için tek bir test yoktur. Bunun yerine, tanı koymaya yardımcı olmak için çeşitli yaklaşımlar ve araçlar kullanılır:

- Bireyden psikiyatrik öykü ve bilişsel/davranışsal değişiklikler öyküsü de dâhil olmak üzere tıbbi ve aile öyküsü edinilmesi.
- Bir aile üyesinden bireyin düşünme becerileri ve davranışlarındaki değişiklikler hakkında bilgi edinilmesi.
- Bilişsel testlerin yapılması (fiziksel ve nörolojik muayeneler)
- Bireyin, tümör veya belirli vitamin eksiklikleri gibi demans semptomlarının diğer potansiyel nedenlerini dışlamak için kan testlerine ve beyin görüntülemesine tabi tutulması.

Bazı durumlarda, yüksek düzeyde beta-amiloid olup olmadığını öğrenmek için beynin pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesinin kullanılması (AD'lerin ayırt edici özelliği-normal seviyeler AD'nin demansın nedeni olmadığını ileri sürer.) (6).

1.5. Alzheimer Prevalansı

Demansın en yaygın nedeni olan AD vakaların %60-70'ine katkıda bulunmakta olup birey ve toplum için önemli etkileri olan, giderek artan öneme sahip küresel bir sağlık sorunudur (7). Alzheimer hastalığının yaygınlığının her beş buçuk yılda bir iki katına çıkması ve 2050 yılında 114,5 milyon olması beklenmektedir (8). En güncel veriler 2050 yılına kadar Alzheimer ve demans prevalansının Avrupa'da iki katına ve dünya çapında üç katına çıkacağını göstermektedir (5). Ülkemiz Alzheimer

hastalığı görülme sıklığında ilk sırada yer almaktadır (9). Popülasyonun yaklaşık %60,6'sının bir Alzheimer hastalığına sahip olduğunu göstermiştir (8).

1.6. Alzheimer Tedavisi

1.6.1. Farmakolojik Tedavi

Bugün Alzheimer demansı için mevcut olan hiçbir farmakolojik tedavinin, Alzheimer semptomlarına neden olan ve hastalığı ölümcül hale getiren nöronların hasarını tek başına yavaşlatamayacağı ya da durduramayacağı bildirilmiştir. Sadece beş ilaç Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır. Bu ilaçlardan dördü beyindeki nörotransmitterlerin miktarını artırarak bilişsel semptomları geçici olarak iyileştirmektedir. Sadece bir ilaç, beyindeki belirli reseptörleri sinir hücrelerine zarar verebilecek aşırı stimülasyondan korumaktadır (2).

1.6.2. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Alzheimer hastalığı için risk faktörü olan/olmayan, fiziksel ve bilişsel olarak sağlıklı bireylerde yapılan diyet müdahale çalışmaları, beyindeki Ab birikimi, serebral glukoz metabolizması ve artan gri madde hacmi gibi AD ile ilgili biyolojik ve görüntüleme parametrelerinde değişiklik yapma olasılığını ortaya koymuştur. Özellikle bu müdahaleler D ve B12 vitaminleri ve çoklu doymuş yağ asitleri bakımından zengin diyetlere uyulmasına dayanmaktadır. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasını ve ayrıca oral mikrobiyotayı etkileyen spesifik beslenme müdahalelerinin de kronik inflamasyon seviyesini azaltmanın yanı sıra Ab üretimini ve agregasyonunu değiştirmek için etkili bir strateji oluşturabileceği söylenmektedir (10).

Baicalin,

Falovocoxid

(baicalin+kateşin), Quercetin ve Dihydro”ksimircetin gibi bazı flavonollerin; Resveratrol ve Pterostilbene gibi bazı stilbenoidlerin; Astaxanthin gibi bazı karotenoidlerin; Sulforaphane gibi bazı izotiyosiyanatların AD oluşturuca bazı mekanizmalar üzerinde olumlu etkisi (antioksidan ve ani-inflamatuvar etki) olduğu söylenmektedir (11).

Alzheimer hastaları tarafından probiyotik tüketiminin bilişsel işlev ve metabolik duruma faydaları ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10).

Randomize, çift-kör, kontrollü bir çalışmada, 60 AD hastası rastgele olarak süt (kontrol grubu) veya bir probiyotik karışımı (probiyotik grup) ile tedavi edilen iki gruba (her grupta n = 30) ayrılmıştır. Probiyotik takviyeli grup, 12 hafta boyunca 200 ml / gün Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Bifidobacterium bifidum ve Lactobacillus fermentum (her biri için 2 × 10⁹ colony-forming unit (CFU)/g) içeren probiyotik süt tüketmiştir. Mini-mental durum muayenesi (MMSE) skoru tüm deneklere tedavi öncesi ve sonrası kaydedilmiştir. 12 haftalık müdahaleden sonra, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, probiyotik ile tedavi edilen hastalar MMSE skorunda anlamlı bir iyileşme gösterdiği görülmüştür (12).

Son zamanlarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, konakçı ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki simbiyotik etkileşimin, mikrobesin öğelerinin; nörotransmitterlerin sistemik mevcudiyetini bilişsel ve davranışsal işlevler üzerindeki etkisi ile dengelediği fikrini desteklemektedir (10).

2. Nörodejeneratif Hastalıklar ve Mikrobiyota

Bağırsak mikrobiyotasının bozulması ve dengesizliği, çeşitli psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde ikincil bir

rol oynayabilir, bu da fonksiyonel bozukluğa, nöroinflamasyona ve hatta hastalığa özgü patojenik basamakların alevlenmesine katkıda bulunabilir (10).

Beyin-bağırsak eksenini, merkezi sinir sistemi (CNS) ve gastrointestinal sistem arasındaki çift yönlü, sürekli iletişimi yansıtır. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasının beyin-bağırsak etkileşimlerini farklı zaman noktalarında (erken yaşamdan nörodejenerasyona) ve farklı seviyelerde (bağırsak lümeninden CNS'ye) etkilediğine dair artan bir kanıt vardır. Germ-free fareler kullanılarak yapılan hayvan çalışmalarının sonuçları, erken beyin gelişimi ve yetişkin nörojenezinde bağırsak mikrobiyotasının anahtar rolüne işaret etmektedir (13).

Bağırsak mikrobiyotasındaki bakteriler, çevrelerine önemli miktarda amiloid, lipopolisakkarit ve diğer mikrobiyal yan ürünler salabilir. Bu moleküllerin emilimi, bazıları AD'nin patogenezi ile ilişkili olan, pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimi ile ilgili sinyal yollarını etkilemektedir. Ek olarak, bakteriyel amiloidin sistemik yükü intraserebral Ab birikiminin ilerlemesine katkıda bulunabilir. Bu nedenle, bakteriyel Ab üretimine yol açan bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve aktivitesi, beyindeki Ab birikimini ve birikmesini etkileyebilir (10).

2.1. Alzheimer ve Mikrobiyota

Artan kanıtlar bağırsak mikrobiyotasının Alzheimer hastalığı patogenezinin gelişimine ve şiddetlenmesindeki rolünü desteklemektedir. Son klinik öncesi bulgular bağırsak mikrobiyotası değişiklikleri ile Ab birikimi arasında bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir. Alzheimer hastalığı ile ilişkili mutasyona uğramış insan genleri taşıyan bir fare modelinde, bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitliliğinin konakçıda doğuştan gelen bağırsıklığı düzenlediği ve Ab birikimini

etkilediği gösterilmiştir. Düşük dereceli sistemik inflamasyon mikroorganizmalara, mikrobiyota türevli ürünlere (β -Metilamino-L- Alanin (BMAA), lipopolisakkaritler (LPS), amiloidler) ve pro-inflamatuvar sitokinlere izin veren kan-beyin bariyeri bütünlüğünü tehlikeye sokmaktadır (son zamanlarda amiloid birikimi). Beynin Alzheimer hastalığı gibi bir yukarı akım fenomeni olarak önerilen nöroinflamasyonu tetikleyebilecekleri söylenmektedir (2).

Alzheimer hastalığında beyin-bağırsak-mikrobiyota ekseninin bozuklukları:

- | | | |
|----------------------------------|---|-------------------------------------|
| • Kan-beyin bariyerinde sızıntı | } | Beyin (merkezi sinir sistemi) |
| • Nöro inflamasyon | | |
| • Merkezi Ab birikimi | | |
| • Nörodejenerasyon | | |
| • Bağırsakta sızıntı | } | Bağırsak (enterik sinir sistemi) |
| • İnflamasyon | | |
| • Enterik nöronlarda Ab birikimi | | |
| • Disbiyosiz | } | Mikrobiyota (13) |
| • Lipopolisakkarit üretimi | | |
| • Bakteriyel Ab birikimi | | |

Mikrobiyota değişiklikleri ve Alzheimer hastalığı arasındaki olası bir bağlantının tanımlanması üzerine yapılan araştırmalar bugüne kadar çoğunlukla ağız boşluğuna odaklanmıştır (2).

3. Oral Mikrobiyota

Ağız boşluğu birçok habitattan oluşan bir ekosistemdir: dudaklar, dil, bademcik, damak, diş eti ve diş eti boşlukları. Ağız boşluğunun ana özelliği dinamizmdir. Besin kalıntılarının, epitelyal kalıntıların ve salgıların varlığı, yüksek derecede nem ve

kontrollü bir sıcaklık ile birlikte, bu alanları çok çeşitli mikroorganizmalar için son derece uygun hale getirir. Bir bütün olarak oral mikrobiyota olarak tanımlanan ağızda yaşayan tüm mikroorganizmalar, diyet bileşenlerinin alımından kaynaklanan günlük fiziko-kimyasal bozukluklar, antimikrobialer, tütün tüketimi, spesifik hijyen önlemlerinin benimsenmesi ve pH'daki dalgalanmalar dahil olmak üzere sürekli çevresel değişikliklere tabidir (1).

Oral mikrobiyota periodontitis (diş eti iltihabı), oral kanser, mukoza hastalıkları, peri-implantitis (kemik defekti) ve diş çürümesi gibi birtakım oral hastalıklar ile ilişkilidir (14).

3.1. Alzheimer ve Oral Mikrobiyota

Artan kanıtlar, AD'li hastaların sağlıklı insanlardan daha fazla oral hastalık yaşadığını göstermektedir (15).

Alzheimer hastalığı ve ağız sağlığı ilişkilidir, çünkü AD hastalarında tipik olarak bulunan bilişsel bozukluk ağız motor becerilerinde (yani, dudak hareketlerinde bozulma ve yutma fonksiyonunda azalma) ve ağız bakımı yapma yeteneği dâhil normal günlük aktivitelerin gerçekleştirilmesinde zorluklara yol açar ki bu da periodontitis ve çürük gelişme riskini artırır. Oral hastalıklarının gelişimi için ana risk faktörleri, tekrarlayan ve kronik enfeksiyonlara yol açan zayıf ağız hijyeni ve karyojenik patojen aktivitesine müdahale eden diyetdir. Diyet söz konusu olduğunda, şeker ve şeker açısından zengin besinlerin sık tüketimi ve anti-bakteriyel aktivite uygulayan ve oral patojen virülans faktörlerini düşüren besinlerin az tüketimi (çay, şarap, kahve, hindistan cevizi, elma, kızcılık); biyofilm oluşumuna, karyojenik Streptokokların dişlere yapışmasına ve çürük oluşumuna ve diş eti iltihabına yol açar (1).

Disbiyotik bir oral mikrobiyota, hastalıkla ilişkili bakterilere veya virüslere karşı muhtemelen daha az koruyucu olur ve konakçının enfeksiyona duyarlılığını artırır. Böylece inflamatuvar hastalıklara aracılık etmektedir. Örneğin periodontitisin (diş eti iltihabı), altı aylık takip süresi boyunca bilişsel düşüş ve pro-inflamatuvar durumla ilişkili olduğu görülmüştür. Alzheimer hastalığı olan hastalarda periodontal bakterilere karşı yüksek serum antikorları tespit edilmiştir ve bilişsel düşüş ile ilişkili olduğu söylenmiştir. Ayrıca periodontal bakteriler ve bunların membran bileşeni LPS fare ve postmortem Alzheimer hastalığı olan insan beyinlerinde görülmüştür (2).

Bir hayvan modelinde yapılan deneysel bir çalışmada, bakteriyel LPS'nin beynin dördüncü ventrikülüne enjeksiyonunun AD'de görülen inflamatuvar ve patolojik özelliklerin çoğunu ürettiğini göstermiştir. Ayrıca, farelerin periton boşluğuna LPS enjeksiyonu, hipokampal bölgede Ab'nin uzun süreli yükselmesine yol açmış ve bilişsel kusurlara neden olmuştur (13).

Bir başka çalışmada Alzheimer hastalığı olan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında oral mikrobiyotanın doğrudan karşılaştırılması yapılmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, hastalarda daha yüksek Fusobacteriaceae (zararlı) ve daha düşük Prevotellaceae (yararlı) olduğu bildirilmiştir (2).

AD'de periodontitisin hem de artan demans şiddeti hem de bilişsel gerileme ile ilişkili olup olmadığını ve sistemik pro-inflamatuvar durumun artmış olup olmadığını belirlemeyi amaçlayan bir gözlemsel kohort çalışması yapılmıştır. Altı aylık bu çalışmada, hafif ile orta dereceli AD olan 60 katılımcı bilişsel olarak değerlendirilmiş ve katılımcılardan sistemik inflamatuvar belirteçler için bir

kan örneği alınmıştır. Diş sağlığı bilişsel sonuçlara kör bir diş hijyenisti tarafından değerlendirilmiş ve tüm değerlendirmeler altı ay sonunda tekrarlanmıştır. Başlangıçta periodontitis varlığı, temel bilişsel durum ile ilişkili değildi; ancak altı aylık bir takip periyodu boyunca değerlendirildiği gibi bilişsel düşüş hızında altı kat artış olduğu görülmüştür. Ayrıca başlangıçta periodontitis varlığı, altı aylık takip süresi boyunca pro-inflamatuvar durumda göreceli bir artış ile ilişkiliydi. Verilerimiz, periodontitisin, AD'de, temel bilişsel durumdan bağımsız olarak, sistemik inflamasyon üzerindeki etkilerden kaynaklanabilecek bilişsel gerilemede bir artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (16).

SONUÇ

Hayvan modellerindeki çalışmalardan ve insanlardaki ön bulgulardan elde edilen teşvik edici sonuçlar göz önüne alındığında, AD ile ilgili iyi tasarlanmış klinik çalışmalara daha fazla ihtiyaç olduğu bildirilmektedir. Özellikle de mikrobiyota modifikasyonunun terapötik potansiyelini belirlemek için yapılan kontrollü çalışmalar sınırlıdır. Yeni araştırmaların tanı, prognoz ve terapötikler ile ilgili yeni bir dizi biyolojik belirteç ve potansiyel müdahaleyi ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir (10).

KAYNAKLAR

1. Sureda A, Daglia M, Castilla SA, Sanadgol N, Nabavi SF, Khan H, et al. Oral microbiota and Alzheimer's disease: Do all roads lead to Rome? *Pharmacological research*. 2020; 151:104582. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104582>
2. Marizzoni M, Provasi S, Cattaneo A, Frisoni GB. Microbiota and neurodegenerative diseases. *Current opinion in neurology*. 2017; 30(6):630-8. <https://doi.org/10.1097/WCO.00000000000000496>
3. Zhang X-X, Tian Y, Wang Z-T, Ma Y-H, Tan L, Yu J-T. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2021; 8(3):313-21. <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2021.15>
4. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*. 2018; 7. [10.12688/f1000research.14506.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1)
5. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Ch etelat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2021; 397(10284):1577-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
6. Wolinsky D, Drake K, Bostwick J. Diagnosis and management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Current psychiatry reports*. 2018; 20(12):1-13. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0978-8>
7. Alıcılar HE,  alışkan D. Alzheimer Hastalığı ve Korunma Stratejileri. *S rekli Tıp Eđitimi Dergisi*. 2021; 30(2):107-15. <https://doi.org/10.17942/sted.888837>
8. Polat BSA, Temel M, Kayalı N, Bilbay NT. Perceived Stigma Against Alzheimer's Disease in Turkish Population. *European Journal of Geriatrics and Gerontology*. 2022; 4(1):32-7. [10.4274/ejgg.galenos.2021.2021-9-2](https://doi.org/10.4274/ejgg.galenos.2021.2021-9-2)
9. Nichols E, Szoek CE, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019; 18(1):88-106. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30403-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30403-4)
10. De JR De-Paula, V., Forlenza, A.S. and Forlenza, O.V., 2018. Relevance of gutmicrobiota in cognition, behaviour and Alzheimer's disease. *Pharmacological research*, 136, pp.29-34. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.07.007>
11. Hung WL, Ho CT, Pan MH. Targeting the NLRP3 inflammasome in neuroinflammation: health promoting effects of dietary phytochemicals in neurological disorders. *Molecular nutrition & food research*. 2020; 64(4):1900550. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900550>
12. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Frontiers in aging neuroscience*. 2016; 8:256. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256>
13. Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2019; 25(1):48. [10.5056/jnm18087](https://doi.org/10.5056/jnm18087)
14. Gao L, Xu T, Huang G, Jiang S, Gu Y, Chen F. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein & cell*. 2018; 9(5):488-500. <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0548-1>
15. Watanabe Y, Arai H, Hirano

H, Morishita S, Ohara Y, Edahiro A, et al. Oral function as an indexing parameter for mild cognitive impairment in older adults. *Geriatrics & gerontology international*. 2018; 18(5):790-8. <https://doi.org/10.1111/ggi.13259>

16. Harding A, Gonder U, Robinson SJ, Crean S, Singhrao SK. Exploring the association between Alzheimer's disease, oral health, microbial endocrinology and nutrition. *Frontiers in aging neuroscience*. 2017; 9:398. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00398>