



ALZHEİMER PERİODONTAL ENFEKSİYONLAR İLİŞKİSİ

Dr.Nazan Tuna
Tekirdağ Namık Kemal Tıp Fakültesi
20-23 Mayıs 2021 EKMUD Platformu

SUNUM PLANI

- Alzheimer hastalığı
- Alzheimer hastalığı etyopatogenezi
- Periodontal enfeksiyonlar
- Periodontal enfeksiyonlar/ Alzheimer hastalığı ilişkisi

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı demansın en yaygın nedenlerinden biridir.

- Bilişsel bozuklukla seyreden bu hastalığın en erken klinik bulgusu

‘Selektif hafıza bozukluğudur’

- AH ilişkili demans son yıllarda dünya çapında ciddi halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.

Alzheimer Hastalığı

- Son zamandaki istatistiklere göre dünyada yaklaşık olarak 50 milyon kişide Alzheimer ilişkili demans saptanmıştır.
- Her yıl 10 milyon yeni vaka eklenmektedir.
- Bu sayının 2050 yılına dek özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerdeki artışla 152 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.

Alzheimer Hastalığı

- Genellikle yaşlılık hastalığıdır ve genellikle 60 yaş öncesi gözlenmez.
- Yaş ile prevalansı artmaktadır.
- 65 yaş üzeri her 5 yılda insidansı iki katına katlanmaktadır.
- Dünya nüfusu gittikçe yaşlanmakta ortalama yaşam süresi uzamaktadır ki bu hasta sayısının daha da artacağını göstermektedir.



Alzheimer Hastalığı;

Beyin dokusunda mikroglial aktivasyon, kompleman aktivasyonu, sitokin değişikliklerinin gözleendiği

Nöroenflamatuvar, nörodegeneratif bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

Alzheimer Bulguları

- Düşünme yetisinde azalma,
- Bellek kaybı,
- İletişim bozukluğu
- Alzheimer semptomları ise şöyledir:
 - Son olayları ve konuşmaları anımsamada zorluk,
 - Çevresindeki olaylara karşı duyarsızlık,
 - Depresyon,
 - Yargı bozukluğu,
 - Yönünü kaybetme,
 - Olayları ve kişileri birbirine karıştırma,
 - Davranış değişikliği,
 - Hastalığın ilerleyen evrelerinde konuşmada, yutmada ve yürümede zorluk.



Çeşitli çalışmalarda demans

- Diabetes mellitus,
- Hipertansiyon
- Hiperlipidemi
- Depresyon
- Travmatik beyin injurisi
- İnme,
- Obesite
- Kronik böbrek hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir.

Alzheimer Etyolojisi

- AH'nın etyolojisi ve patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır.
- AH'nın en önemli risk faktörleri

Yaşlılık ve aile öyküsüdür.

Alzheimer hastalığının patognomonik belirtileri;

- Nöroenflamasyon ,
- Nörodegenerasyon
- Mikrogliazis
- Astrogliazis gözlenmektedir.

Alzheimer Patolojisi

Alzheimer hastalığında beyinde protein birikimi

- Mikroskopik olarak beyin dokusunda, nöronlarda
 - Extrasellüler Amyloid β ($A\beta$) birikimi ve
 - Anormal fosforile olmuş Tau proteini,
 - Nörofibriller düğümler gözlenmektedir.

Alzheimer Hastalığının patolojisinde bu proteinlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Alzheimer Patolojisi

- Amiloid ve Tau proteinlerinin beyinde birikmesi nöron kaybına neden olurken, nöronlar arasındaki bağlantılarda da kopmalara neden olmaktadır.
- Beyin hücreleri öldükçe beyin fonksiyonları kaybolmakta ve zaman içinde beyin belirgin ölçüde küçülmektedir.
- Bu proteinleri hedef alan moleküller geliştirilmiş fakat tedavideki etkileri yetersiz olmuştur.

Alzheimer Etyolojisi

Bazı çalışmalarda demans hastalarında beyinde enfeksiyöz ve enflamatuvar değişiklikler rapor edilmiştir.

Alzheimer hastalığının patogeneğinde enfeksiyonların ve kronik enflamasyonun rolü olabilir mi diye birçok çalışma yapılmıştır.



- Etiyolojisindeki bilinmezlik nedeniyle yapılan birçok araştırmada Alzheimer hastalarının çoğunda
- Periodontal enfeksiyonların hastalığa eşlik ettiği saptanmıştır.

Alzheimer Hastalığı/Periodontal Enfeksiyonlar

- Alzheimer hastalarında periodontal enfeksiyon sıklığındaki artış büyük oranda ağız hijyen şartlarına uyum sorunlarından kaynaklanmaktadır diye düşünülmüştür.

- Bunun yanında;

- Periodontal patojenler

- Hastalığın sonucu mu
yoksa başlatıcıları mı ?

- sorusunu da sordurmuştur.





- Düzenli diş fırçalama, çiğneme sonucu oral kavitede kanamalar sık görülmekte
- Bu durum oral enfeksiyon ajanlarının sistemik dolaşıma katılmalarını kolaylaştırmaktadır.

Oral hijyen genel sağlık için önemlidir.



- Kronik periodontitis enfeksiyonu çeşitli çalışmalarda
- Diabetes Mellitus,
- Respiratuar enfeksiyonlar,
- Erken doğum riski,
- Tümörler ile ilişkilendirilmiştir.

Periodontal enfeksiyonlar/Kronik Hastalıklar

Periodontal hastalıklar;

Ateroskleroz ,

Kardiyovasküler hastalıklar ile yüksek oranda ilişkilendirilmiştir.

- Periodontal hastalıklı bireylerin

Kardiyovasküler hastalık problemi yaşama riski ortalama %19 oranında artmaktadır.

Periodontal enfeksiyonlar/Kronik Hastalıklar

Bazı çalışmalarda

Periodontal hastalıkların önemli patojenlerinden olan

Porphyromonas Gingivalis'in

- Kronik inflamatuvar süreci tetikleyerek ve adeziv molekül salınımını arttırarak

Trombüs gelişimine katkısı olduğu gösterilmiştir.

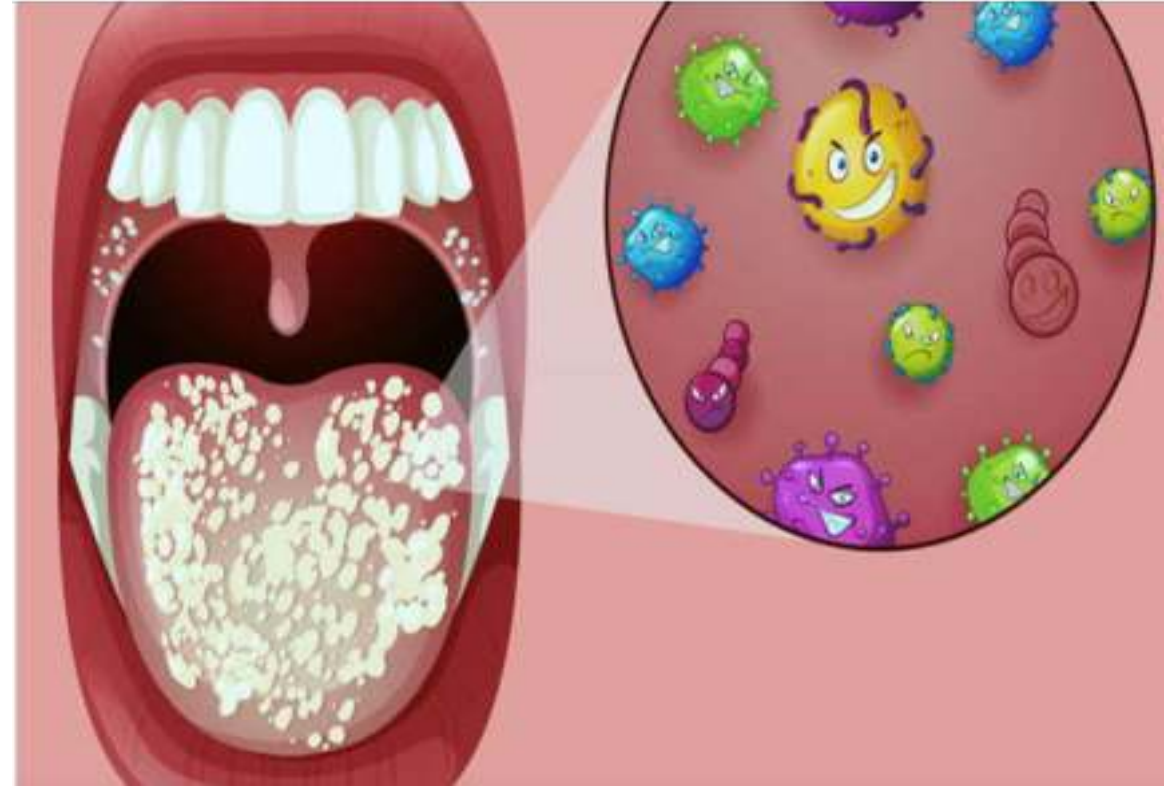
Periodontal hastalıklar



Erişkin ve yaşlılık hastalığı olan periodontal hastalıklar genellikle kronik seyirli enfeksiyonlardır.

Kronik periodontitis %64 oranında 65 yaş ve üzerinde gözlenmektedir.

Ağız boşluğu
700'den fazla mikroorganizma
türünü barındırmaktadır.



Ağız içi florası olarak adlandırılan bu organizmalar, ağız içi ekosistemin bir parçasıdır.

AĞIZ FLORASI

Erişkinlerin ağız florasında sık bulunan mikroorganizmaların bazıları(Bulunma sıklığına göre)

1.Streptokoklar

2.Anaeroblar

3.*Actinobacillus*

4.Gram-negatif barsak bakterileri

5. Stafilokoklar(Çoğunluğu koagülaz negatiftir)

6. *Candida albicans* ve diğer mikroorganizmalar

AĞIZ FLORASINDAKİ

Anaerop bakteriler

Bacteroides

Porphyromonas

Prevotella

Mitsuokella

Fusobacterium

Capnocytophaga

Peptostreptococcus

Selenomonas

Leptothrichia

Eubacterium

Veillonella

Wolinella

Bifidobacterium

Actinomyces

Lactobacillus

Camphylobacter

Helicobacter

Spiroketler

Tükürüğün her mililitresinde yaklaşık 1.4×10^8 CFU/mL bakteri bulunmaktadır.

Tükürüğün içindeki bakterilerin yarısından fazlası anaerop bakterilerdir ;

- *Actinobacteria*,
- *Bacteroides*,
- *Firmicutes*,
- *Fusobacteria*,
- *Proteobacteria*,
- *Spirochaetes* bulunmaktadır.

AĞIZ FLORASI /ORAL MİKROBİYOTA

- Bu mikroorganizmalar ağız içi yüzeyini kaplayan oral biyofilmin bakteri kolonilerinin elemanlarıdır.

AĞIZ FLORASI /ORAL MİKROBİYOTA

Oral mikrobiyotadaki birçok bakteri,
birbirleriyle ve konakla etkileşimde bulunurlar.

Bu etkileşim sinerjistik veya antagonistik olabilir.

Bir tür diğer türün kolonizasyonuna engel olabilir.

AĞIZ FLORASI /ORAL MİKROBİYOTA

- Oral kaviteye yerleşen mikrobiyotanın çoğunluğu, insan vücudu ile kommensal ilişkidir.
- Kommensal mikrobiyota vücut tarafından algılanır fakat bu organizmalara karşı bir immün yanıt geliştirilmez.

- **Kommensal türler**, çevresel değişiklikler ya da kişinin yetersiz ağız hijyenine bağlı olarak patojen hale gelebilirler.

AĞIZ FLORASI /ORAL MİKROBİYOTA

- Bazı durumlar mikrofloranın sağlıklı durumdan hastalıklı duruma geçmesine neden olur bunlar;
- Bakterilerin virulans faktörlerini değiştirmesi,
Konağın immun yanıtındaki değişiklikler,
- Çevresel faktörler
Yaş
- Gram pozitif bakterilerin gram negatiflere oranınının değişmesi,
- Özel türlerin artması

- Doğal mikrofloranın bozulması yani disbiosis durumunda patojen bakteriler çoğalır.
- Ağız içi pH değeri değişirse ağız florasında yaşayan mikroorganizmaların cinsi de değişir.

Periodontal hastalıklar

- Periodontal hastalıkların başlangıç ve ilerlemesinde esas olan;
Dişler üzerindeki dental plaklar ve biyofilm tabakasıdır.
- Bu biyofilmde çoğunlukla
- Gram pozitif fakültatif anaeroplara
- (*Streptococcus anginosus* ve *Actinomyces naeslundii*) bulunmaktadır.



- **Dental plak;** Yapısal olarak tükürük glikoproteinleri ve polisakkaritlerinin içine gömülmüş **bakteriyel topluluklardan** oluşmaktadır.
- Klinik olarak sarı-grimsi renkte,
- Ağız içi sert dokular üzerinde tutulum gösteren yapışkan ve inatçı karakterli bir birikintilerdir.

Periodontal hastalıklar

Düzenli olarak diş plakları kaldırılmazsa

Gram negatif türlerin (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) sayısı artmaktadır.

- Bu bakteriler periodontal patojenler olarak kabul edilmektedir.

- Ağırlıklı olarak gram (+) *Streptococcus* bakterilerinden oluşan plak florası,

Patogen mikroorganizmalar yönünden baskın hale geçer.

Gram(-) anaerobik *Capnocytophaga*, *Campylobacter*, *Eikenella*, *Fusobacterium*, *Prevotella* türleri

Periodontal Enfeksiyonlar;



Gingivitis;

Periodontal hastalıkların başlangıç lezyonu olarak da bilinir.

Gingivitisin primer etyolojik faktörü supra ve subgingival plaktır.

Gingivitis;



Sadece dişeti ile sınırlı enfeksiyöz bir hastalıktır.

Gingivitis başladığında, diş etinde enflamasyon bulguları olan kızarıklık, şişlik ve kanama görülmektedir.

Periodontitis

Periodontitiste ise farklı olarak

Gingiva ve periodontal dokuda yıkım ,
Dişleri destekleyen kemik yapıda harabiyet ve
kemik kaybı vardır.

Periodontitis;

Sıklıkla belirtisizdir.

Diş etleri şişkin, soluk, hassas ve spontan ya da fırçalama sırasında kanar;

Diş etleri çekilmiş olduğundan dişler uzamış gözükür;

Dişler arasındaki açıklık artmıştır.





- Gingivitisten periodontitise geçiş mekanizması net olarak açıklanamasa da floradaki mikrobiyota miktarı ve çeşitliliği açısından keskin bir artış gözlenmiştir.

Periodontitis;

- Periodontal enfeksiyonlara %85 oranında
- Subgingival biyofilmde kolonize olan gram negatif anaerob ve fakültatif bakteriler neden olur.

Periodontitis'e en sık neden olan bakteriler ;

- *Porphyromonas gingivalis*
- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans,*
- *Tannerella forsythus,*
- *Treponema denticola*

Periodontal Enfeksiyonlar

Ağız içinde sık olarak kanamalar gözlenmesi nedeniyle periodontal patojenlerin sistemik dolaşıma karışması kolaylaşmaktadır.

Kronik Periodontitisi olan hastalarda

Beyin gibi uzak organlar tekrarlayan oranda bakteri ve ürünlerine maruz kalmaktadır.

Periodontal hastalıklar/Alzheimer

- Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kronik periodontal enfeksiyonların ana etkeni olan
- *Porphyromonas Gingivalis* ve bu bakterinin salgıladığı toksinler
- Alzheimer hastalarının beyin dokusunda daha yüksek oranda tespit edilmiştir.

Periodontal hastalıklar/Alzheimer

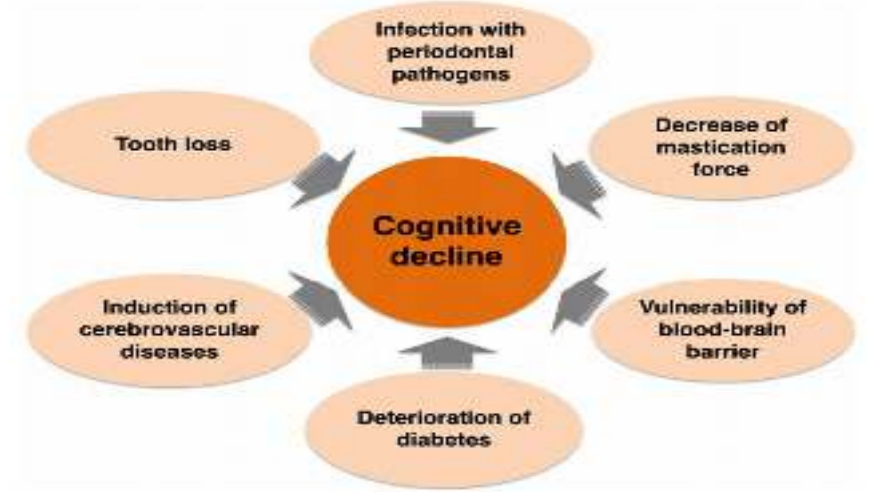


Figure 4 Deterioration of cognitive function caused by periodontal disease.

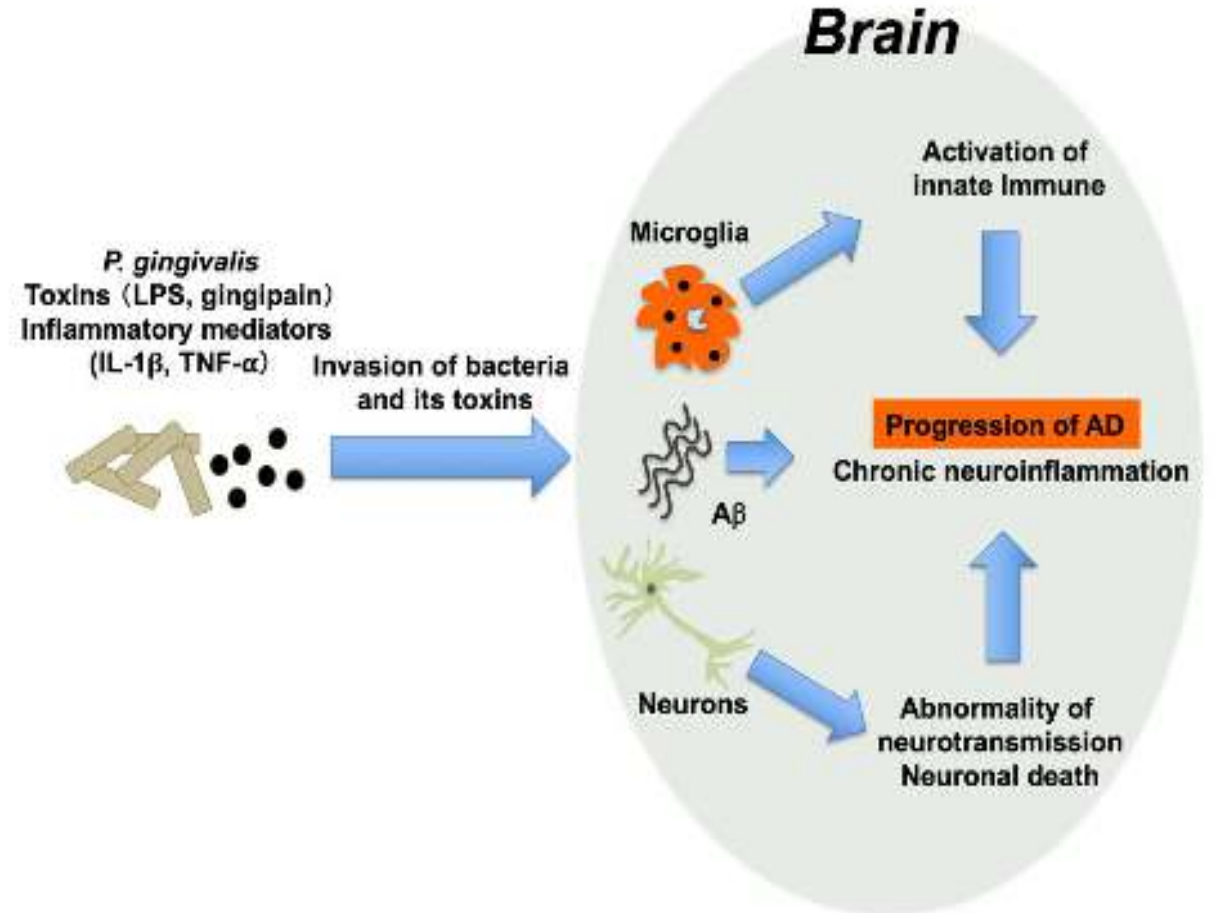
Bakteri ve bakteri ürünleri proinflamatuvar moleküller sistemik sirkülasyon yoluyla beyine, nöronlara ulaşmakta ve beyinde sitokin seviyelerini artırmaktadır.

Bu tür enflamatuvar değişiklikler beyinde amiloid akümüülasyonuna ve kognitif disfonksiyonlara neden olabilmektedir.

- Süregelen araştırmalarda Alzheimer hastalarıyla, Alzheimer olmayan hastalarının postmortem beyin dokuları incelenmiştir.
- Gingivitis, periodontitis etkeni olan mikroorganizmalar sadece Alzheimer hastalığı olanların beyin dokusunda izole edilmiştir.
- Bu alıřmalar gingival ve periodontal hastalıkların Alzheimer ile iliřkili olabileceęini dūřündürmüřtür.

- Farelerde yapılan deneylerde bu bakterinin salgıladığı toksik '**gingipain**' proteininin beyinde nöronları tahrip ettiği

Ayrıca Amiloid β üretimini de artırarak amiloid plaklara yol açtığı gösterilmiştir.



Porphyromonas Gingivalis tarafından salınan Gingipain proteini;
Endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücrelerine de toksik etkilidir ve
bu bakterinin majör virulans faktörüdür.

Are Chronic Periodontitis and Gingivitis Associated with Dementia? A Nationwide, Retrospective, Matched-Cohort Study in Taiwan

Nian-Sheng Tzeng^{a, b} Chi-Hsiang Chung^{c, d} Chin-Bin Yeh^{a, e} Ren-Yeong Huang^f
Da-Yo Yuh^f San-Yuan Huang^{a, e} Ru-Band Lu^{a, e, j-n} Hsin-An Chang^{a, b}
Yu-Chen Kao^{a, g} Wei-Shan Chiang^{a, i} Yu-Ching Chou^c Wu-Chien Chien^{c, h}

1 Ocak 2000- 31 aralık 2000 tarihleri arasında
Yeni tanı almış Kronik periodontitis ve gingivitis hastası 10 yıllık
peryotta takip edildi.

Are Chronic Periodontitis and Gingivitis Associated with Dementia? A Nationwide, Retrospective, Matched-Cohort Study in Taiwan

Nian-Sheng Tzeng^{a, b} Chi-Hsiang Chung^{c, d} Chin-Bin Yeh^{a, e} Ren-Yeong Huang^f
Da-Yo Yuh^f San-Yuan Huang^{a, e} Ru-Band Lu^{a, e, j–n} Hsin-An Chang^{a, b}
Yu-Chen Kao^{a, g} Wei-Shan Chiang^{a, i} Yu-Ching Chou^c Wu-Chien Chien^{c, h}

Total 2207 hasta(Periodontitis ve gingivit tanılı) incelendi. Kontrol grubuna 6621 kişi dahil edildi.

Yaş grupları oluşturuldu (18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, and \geq 70 years).

- Kayıtlı 86 hastada demans gelişti (%0.9837).
- Periodontitis gingivitis tanılı 25 (%1.13)
- Kontrol grubu 61(%0.92) hastada demans gelişti.

Çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek demans geliştiği gözlemlendi($p < 0.042$).

- Çalışma sonucuna göre

Demans riski kronik periodontitis ve gingivitis tanılı hastalarda 2.5 kat daha yüksekti.

Are Chronic Periodontitis and Gingivitis Associated with Dementia? A Nationwide, Retrospective, Matched-Cohort Study in Taiwan

High Throughput Sequencing Detects Gingivitis and Periodontal Oral Bacteria in Alzheimer's Disease Autopsy Brains

Huma Siddiqui¹, Emenike RK Eribe¹, Sim K Singhrao^{2} and Ingar Olsen¹*

¹Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, University of Oslo, Norway

²Dementia & Neurodegenerative Diseases Research Group, Faculty of Clinical and Biomedical Sciences, School of Dentistry, University of Central Lancashire, Preston, United Kingdom

*Corresponding author:

Sim K Singhrao

Dementia & Neurodegenerative Diseases Research Group, Faculty of Clinical and Biomedical Sciences, School of Dentistry, University of Central Lancashire, Preston, United Kingdom.

Received : August 17, 2019

Published : September 10, 2019

ABSTRACT

The sporadic form of Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia characterized microscopically by the presence of amyloid-beta (A β) plaques and tau-neurofibrillary tangles with clinical presentation of cognitive deficit. Its etiology remains obscure. The cited literature from epidemiological studies suggests the presence of gingivitis and periodontitis almost double the risk for AD over a 10-year period. This feasibility study used 16S rDNA high throughput sequencing to evaluate the bacterial components of the oral microbiome in snap frozen human AD and non-AD control

Alzheimer tanısı doğrulanmış 10 hastanın postmortem dondurulmuş beyni incelendi.

Ortalama yaşları 79-83 arasındı, K/E :8/2

Aynı yaş grubundaki kontrol grubunda K/E:7/3 olmak üzere 10 kişi alındı.

Beyin dokusunun bakteriyel komponentleri oral mikrobiyota komponentleri incelendi.

- Periodontitis ve gingivitis etkeni
- Actinomycetales ve Prevotella
- Treponema ve Veillonella cinsleri
- Alzheimer grubunda dikkate değer şekilde yoğun oranda izole edildi.
- Kontrol grubunun beyin dokusunda bu patojenler saptanmadı.

- Alzheimer hastalarının beyin doku örneklerinde biyokimyasal ve immunflorosans yöntemlerle *Porphyromonas Gingivalis* 'in LPS 'i tespit edilirken

Kontrol grubunda hiçbir doku örneğinde Pg LPS saptanmadı.

Aksine Fusobacteriumlar kontrol grunda yoğun oranda saptandı.

- Çalışma sonuçlarına göre Alzheimer ile periodontal hastalıkların ilişkili olduğu düşünüldü.



OPEN ACCESS

Citation: Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS, Elkind MSV, Wright CB, et al. (2014) Serum IgG Antibody Levels to Periodontal Microbiota Are Associated with Incident Alzheimer Disease. PLoS ONE 9(12): e114959. doi:10.1371/journal.pone.0114959

Editor: Salomon Amar, Boston University, United States of America

Received: June 24, 2014

Accepted: October 7, 2014

Published: December 18, 2014

Copyright: © 2014 Noble et al. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability: The authors confirm that, for approved reasons, some access restrictions apply to the data underlying the findings. Periodontal antibody measures used in this study were uniquely generated for this study and are in the supplementary files. For the remaining variables,

RESEARCH ARTICLE

Serum IgG Antibody Levels to Periodontal Microbiota Are Associated with Incident Alzheimer Disease

James M. Noble^{1,2*}, Nikolaos Scarmeas^{1,2,3}, Romanita S. Celenti⁴, Mitchell S. V. Elkind^{2,5}, Clinton B. Wright⁶, Nicole Schupf¹, Panos N. Papapanou⁴

1. Taub Institute for Alzheimer Disease and the Aging Brain, Columbia University, New York, New York, United States of America, **2.** Department of Neurology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, New York, United States of America, **3.** Department of Social Medicine, Psychiatry, and Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, **4.** Division of Periodontics, Section of Oral and Diagnostic Sciences, Columbia University College of Dental Medicine, New York, New York, United States of America, **5.** Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, New York, United States of America, **6.** Evelyn F. McKnight Brain Institute, Departments of Neurology and Epidemiology & Public Health Sciences, and the Neuroscience Program, Leonard M. Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, Florida, United States of America

*jn2054@columbia.edu

Abstract

Background: Periodontitis and Alzheimer disease (AD) are associated with systemic inflammation. This research studied serum IgG to periodontal microbiota as possible predictors of incident AD.

Serumda periodontitis ile pozitif ve negatif ilişkili bakteri antikoru araştırıldı.

Çalışmaya 219 kişi katıldı (110 Alzheimer +109 kontrol grubu).

Serumda

- *Porphyromonas gingivalis*,
- *Tannerella forsythia*,
- *Actinobacillus actinomycetemcomitans*,
- *Treponema denticola*,
- *Campylobacter rectus*,
- *Eubacterium nodatum*,
- *Actinomyces naeslundii* antikorları araştırıldı.

- Yüksek anti-*Eubacterium nodatum* IgG titresi düşük Alzheimer riski ile ilişkiliydi.
- Yüksek anti-*Actinomyces naeslundii* titresi Alzheimer riski ile koreleydi.

Bu çalışma sonucuna göre periodontal mikrobiotaya karşı gelişen serum IgG seviyeleri Alzheimer gelişme riski ile ilişkiliydi.

- Alzheimer hastalarının postmortem beyin dokularının incelendiği bir araştırmada;
- Alzheimer teşhisi olan 10 hasta beyin dokusu ile
- Kontrol grubunda 10 hastanın beyin dokusu incelendi.

- Gram negatif *Porphyromonas gingivalis* ve
- *Treponema denticola* , *Tannerella forsythia* gibi periodontal patojenler ve patojenlerin komponentleri incelendi.

Alzheimer grubunda 10 hastanın 4'ünde PCR testi ile *Porphyromonas gingivalis* pozitif tespit edilirken,

Western blot testi ile beyin dokusunda Pg-LPS ve gingipain tespit edildi.

- Kontrol grubunda hiçbir hastada bu patojenler tespit edilmedi ($p = 0.029$).



Published in final edited form as:

Alzheimers Dement. 2012 May ; 8(3): 196–203. doi:10.1016/j.jalz.2011.04.006.

Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease

Pamela Sparks Stein^{a,*}, Michelle J. Steffen^c, Charles Smith^c, Gregory Jicha^c, Jeffrey L. Ebersole^b, Erin Abner^c, and Dolph Dawson III^b

^aDepartment of Oral Health Science, College of Dentistry, University of Kentucky, Lexington, KY 40536 USA

^bCenter for Oral Health Research, College of Dentistry, University of Kentucky, Lexington, KY 40536 USA

^cAlzheimer's Disease Research Center, University of Kentucky, Lexington, KY 40536 USA

Abstract

Background—Chronic inflammation in periodontal disease has been suggested as a potential risk factor in Alzheimer's disease. The purpose of this study was to examine serum antibody levels to bacteria of periodontal disease in participants who eventually converted to Alzheimer's disease (AD) compared to the antibody levels in control subjects.

Alzheimer hastalığı için risk oluşturan periodontal hastalığının etkeni olan bakterilere karşı serumda oluşan antikor seviyeleri kontrol grubu ile kıyaslandı.

- **Çalışma grubunda 81 hasta** kognitif bozukluğu ya da Alzheimer hastalığı olan hasta vardı.
- **77 kişi kontrol** grubuna alındı.

Toplamda 158 katılımcının olduğu çalışmada

- **Periodontitis ile ilişkili bakterilere karşı serumda Ig G antikorları analiz edildi.**

Yedi oral bakteri karşı Ig G antikorları analiz edildi.

Aggregati-bacter actinomycetemcomitans,
Porphyromonas gingivalis,
Campylobacter rectus,
Treponema denticola,
Fusobacterium nucleatum,
Tannerella forsythia,
Prevotella intermedia

- Periodontal hastalığı olan Alzheimer hastalarında
 - *Fusobacterium nucleatum* ve *Prevotella Intermedia* antikor seviyeleri
- Kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksekti.



Published in final edited form as:

Neurobiol Aging. 2015 February ; 36(2): 627–633. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.038.

Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly

Angela R. Kamer^{a,d,*}, Elizabeth Pirraglia^d, Wai Tsui^d, Henry Rusinek^{d,f}, Shankar Vallabhajosula, Lisa Mosconi^d, Li Yi^d, Pauline McHugh^d, Ronald G. Craig^{a,b}, Spencer Svetcov^a, Ross Linker^a, Chen Shi^a, Lidia Glodzik^d, Schantel Williams^d, Patricia Corby^{a,c}, Deepak Saxena^b, and Mony J. de Leon^d

^aNew York University, College of Dentistry, Department of Periodontology and Implant Dentistry, 345 East 24th Street, New York, NY 10010, USA

^bNew York University, College of Dentistry, Department of Basic Sciences and Craniofacial Biology, 345 East 24th Street, New York, NY 10010, USA

^cNew York University, College of Dentistry, Bluestone Center for Clinical Research, 345 East 24th Street, New York, NY 10010, USA

^dSchool of Medicine, Department of Psychiatry, Center for Brain Health, 560 First Avenue, New York, NY, 10016, USA

^eWeill Medical Center, Department of Radiology, Cornell University, New York, NY, 10065, USA

^fSchool of Medicine, Department of Radiology, 560 First Avenue, New York, NY, 10016, USA

Abstract

Background—The accumulation of amyloid β plaques ($A\beta$) is a central feature of Alzheimer's disease (AD). First reported in animal models, it remains uncertain if peripheral inflammatory/infectious conditions in humans can promote $A\beta$ brain accumulation. Periodontal disease, a common chronic infection, has been previously reported to be associated with AD.

Periodontal hastalıklarla beyindeki yüksek amiloid yükü arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

Yaş ortalaması 61; % 68 kadın

Çalışma grubuna periodontal enfeksiyonu olan kognitif fonksiyonları normal 40 hasta

38 kişi kontrol grubuna alındı.

1-1.5 yıllık belli aralıklarla PET scan ile beyin amyloid yükü görüntüleme yöntemi ile ölçüldü.

- Bu çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında

Periodontal ilişkili hastaların beyinde yüksek oranda Amiloid birikimi gözlenmiştir.

- Bu çalışmaya göre periodontal enfeksiyonlar beyinde amiloid depolanmasını artırmaktadır.

RESEARCH ARTICLE

Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice

Vladimir Ilievski¹, Paulina K. Zuchowska², Stefan J. Green^{3a,b}, Peter T. Toth^{4a,b}, Michael E. Ragozzino⁵, Khuong Le², Haider W. Aljewari¹, Neil M. O'Brien-Simpson⁶, Eric C. Reynolds⁶, Keiko Watanabe^{1*}

1 Department of Periodontics, College of Dentistry, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, United States of America, **2** Undergraduate Program, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, United States of America, **3** Department of Biological Sciences University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, United States of America, **4** Department of Pharmacology, College of Medicine, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, United States of America, **5** Department of Psychology, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, United States of America, **6** Melbourne Dental School, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

a Current address: DNA Core Facility, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, United States of America

b Current address: Fluorescence Imaging Core Facility, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, United States of America

* keiko@uic.edu

**OPEN ACCESS**

Citation: Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K, et al. (2018) Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and

PLOS ONE | October 3, 2018

Bu çalışmada farelerde deneysel periodontitis oluşturulmuştur, farelere oral *Porphyromonas Gingivalis* verilmiş ve maruziyet tekrarlanmıştır.

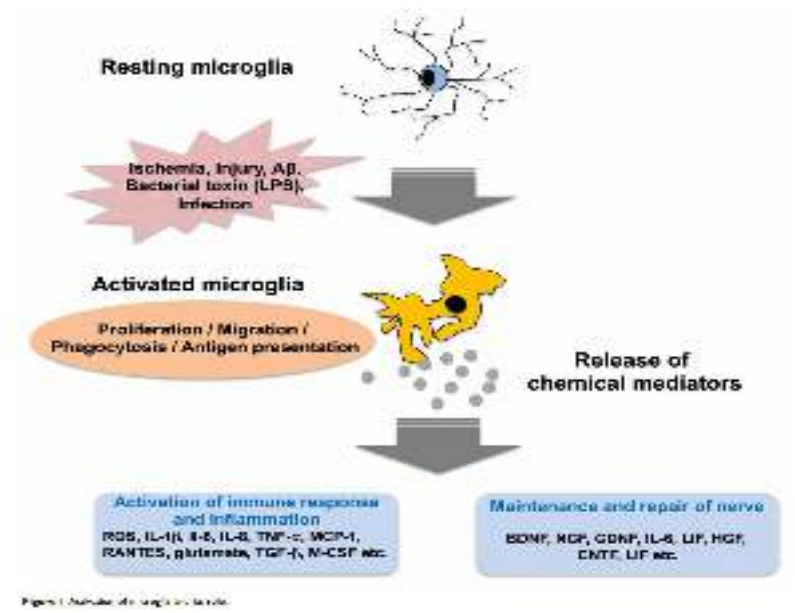
Periodontitisin kognitif bozukluklarla ilişkisi olduğu hipotezini araştırmak amaçlanmıştır.

Sonrasında oral kavitesine *Porphyromonas Gingivalis* enjekte edilerek periodontal enfeksiyon oluşturulan fare gruplarına kognitif testler uygulanmıştır.

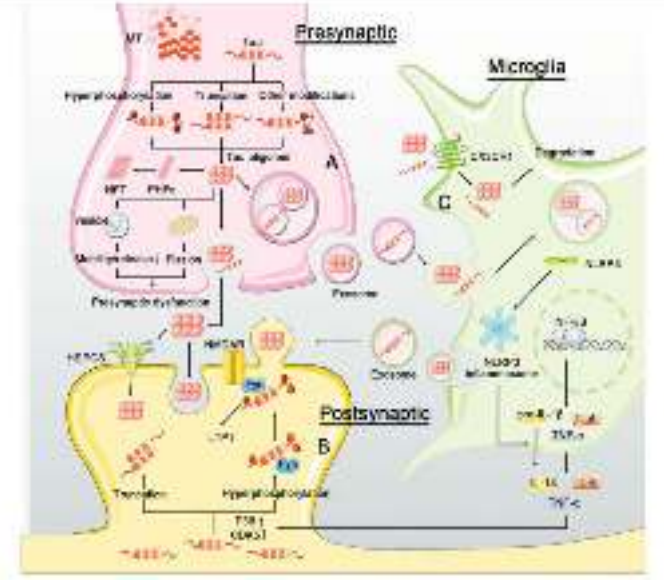
- *Porphyromonas Gingivalis* enjekte edilen farelerde anlamlı olarak yüksek oranda kognitif fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir.
- Aynı zamanda beyinde Amiloid β protein depolanmasında artış, TNF- α and IL-1 β üretiminde artış gözlenmiştir.

22 hafta sonra beyin dokuları incelendiğinde
Çalışma grubundaki farelerin hipokampusunda PCR yöntemiyle
Porphyromonas Gingivalis gösterilmiştir.

Porphyromonas Gingivalis'in toksik ürünü olan **gingipain**
immunflorosan mikroskopisiyle beyin dokusunda yüksek oranda birikmiş
olarak saptanmıştır.



- Periodontal patogen olan, *Porphyromonas gingivalis* ve onun ürünü olan **gingipain** beyine transfer olmakta **sitokin salınımını artırmaktadır.**
- Deneş grubunun beyin dokusunda IL6, IL1 β , TNF α salınımı da kontrol grubundan yüksek saptanmıştır(p<0.01, p<0.00001, p<0.00001).



Çalışma grubundaki fare beyin parankiminde

- **extrasellüler Amiloid β 42 ve fosforile olmuş -Tau proteini birikimi tespit edilirken**

kontrol grubunda bu proteinlerin birikimi gözlenmemiştir.

($p < 0.00001$).

Bu çalışmaya göre

- Farelerde oluşturulan deneysel periodontitis ,
nrodegenerasyon ve beyin dokusunda extracelller A β 42 birikimi oluşumu ile sonuçlanmıştır.

Araştırma sonucuna göre

Kronik periodontal enfeksiyonlar Alzheimer hastalığıyla ilişkili nropatolojiyle sonuçlanabilmektedir.

- Alzheimer hastalığı patogeneğinde rol aldığı düşünölen gingipain
- *Porphyromonas gingivalis* tarafından salınan toksik moleköllerdir ve nöronal harabiyet yaptığı invivo ve invitro gösterilmiştir.

Porphyromonas Gingivalis toxini olan **gingipain**

nöronlara, astrositlere, mikroglial hücrelere invaze olarak nöropatolojik gelişimi başlatmaktadır.

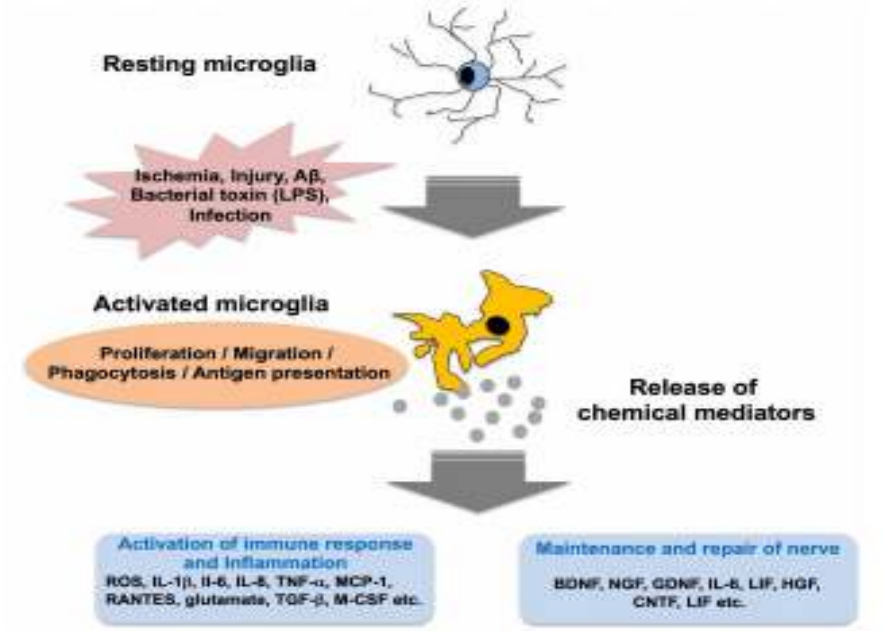


Figure 1 Activation of microglia and its role.

Porphyromonas Gingivalis'in LPS'i özellikle glial hücreleri stimule etmektedir.

Farelerde bu glikoprotein glial hücrelerden nitrikoksit(NO) ve prostoglandin E2 salınımını indüklemektedir.

Hipokampus bölgesinde hücrelerde TNF- α and interferon- γ düzeyleri yükselmesine neden olmuştur.

- Gingipain molekülünü inhibe eden birçok molekül geliştirilmiştir;
- Bu inhibitör moleküllerin kullanımı gelecekte belkide Alzheimer Hastalığının tedavisinde umut olacaktır.

HEALTH AND MEDICINE

***Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors**

Stephen S. Dominy^{1*†}, Casey Lynch^{1*}, Florian Ermini¹, Malgorzata Benedyk^{2,3}, Agata Marczyk², Andrei Konradi¹, Mai Nguyen¹, Ursula Haditsch¹, Debasish Raha¹, Christina Griffin¹, Leslie J. Holsinger¹, Shirin Arastu-Kapur¹, Samer Kaba¹, Alexander Lee¹, Mark I. Ryder⁴, Barbara Potempa⁵, Piotr Mydel^{2,6}, Annelie Hellvard^{3,6}, Karina Adamowicz², Hatice Hasturk^{7,8}, Glenn D. Walker⁹, Eric C. Reynolds⁹, Richard L. M. Faull¹⁰, Maurice A. Curtis^{11,12}, Mike Dragunow^{11,13}, Jan Potempa^{2,5*}

Porphyromonas gingivalis, the keystone pathogen in chronic periodontitis, was identified in the brain of Alzheimer's disease patients. Toxic proteases from the bacterium called gingipains were also identified in the brain of Alzheimer's patients, and levels correlated with tau and ubiquitin pathology. Oral *P. gingivalis* infection in mice resulted in brain colonization and increased production of A β ₁₋₄₂, a component of amyloid plaques. Further, gingipains were neurotoxic in vivo and in vitro, exerting detrimental effects on tau, a protein needed for normal neuronal function. To block this neurotoxicity, we designed and synthesized small-molecule inhibitors targeting gingipains. Gingipain inhibition reduced the bacterial load of an established *P. gingivalis* brain infection, blocked A β ₁₋₄₂ production, reduced neuroinflammation, and rescued neurons in the hippocampus. These data suggest that gingipain inhibitors could be valuable for treating *P. gingivalis* brain colonization and neurodegeneration in Alzheimer's disease.

Dominy et al., Sci. Adv. 2019; 5 : eaau3333 23 January 2019

Gingipain inhibitörlerinin etkinliğini *Porphyromonas gingivalis* enfeksiyonunun nörodegenetatif etkisini gözlemek amacıyla farelerde kronik periodontitis enfeksiyonu geliştirildi.

- Fare oral kavitesi *Porphyromonas gingivalis* enfeksiyon ajanı ile kolonize olduktan sonra fare beyrinde amiloid plak üretimi de artmıştır.

- Nörotoksisiteyi bloklamak için gingipainleri bloke eden küçük moleküller üretildi.

Bu inhibitörler farelerde denenmiştir.

- Gingipain inhibisyonu ile fare beyinde Amiloid B üretimi, nöroenflamasyon azalmış ve hipokampustaki nöronlar toksik etkiden korunmuştur.

- Belkide *Porphyromonas Gingivalis*'in toksinlerini hedefleyen moleküller ile

P.gingivalis enfeksiyonunun tetiklediği Alzheimer Hastalığı patolojisi kontrol altına alınabilecektir.

Sonuç olarak



- Alzheimer hastalığının patogeneğinde sadece periodontal patojenler sorumlu tutulmasa da
- Oral hijyenin iyileştirilmesi periodontal hastalıkları önleyerek bazı bireylerde belki de Alzheimer için bir risk faktörünü ortadan kaldıracaktır.

Sonuç olarak

- Periodontal hastalıkların önlenmesi ve oral sağlığın sürdürülmesi özellikle yaşlılıkta çok daha önem kazanmaktadır.

Unutursam Hatırlat!

21 Eylül
Dünya Alzheimer Günü



Dikkatiniz için teşekkürler