



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**ALZHEİMERLİ HASTALARDA PERİODONTAL DURUMUN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DAMLA ÖZTÜRK  
UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. BAŞAK DOĞAN

2019-İSTANBUL





TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**ALZHEİMERLİ HASTALARDA PERİODONTAL DURUMUN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DAMLA ÖZTÜRK  
UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. BAŞAK DOĞAN

2019-İSTANBUL

# TEZ ONAYI



Diş Hekimliği  
Fakültesi

## UZMANLIK TEZ SINAVI TUTANAK FORMU

SAYI :

11/04/2019

### DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA,

Fakültemiz Periodontoloji Anabilim Dalı Uzmanlık öğrencisi

Dr. Danla Öztürk'ün Alzheimerli Hastalarda  
Periodantal Durumun Değerlendirilmesi

konulu Uzmanlık Tez Sınav Tutanağı aşağıdadır.

Saygılarımla arz ederim.

Anabilim Dalı Başkanı

### SINAV TUTANAĞI

Uzmanlık Tez Sınav Jürimiz 11/04/2019 tarihinde toplanmış ve adı geçen öğrenciyi Uzmanlık Tez Sınavına tabi tutmuştur. Sınav sonucunda adayın tezi hakkında aşağıdaki karar verilmiştir.

- KABUL  
 RED  
 DÜZELTME

Tez Sınav Jürisi	Ünvanı, Adı Soyadı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Başak Doğan	
Üye	Prof. Dr. Leyla Kuru	
Üye	Doç. Dr. Burcu Kuradın	

Eki : Tez Değerlendirme Formu (Her bir jüri için).

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



Damla Öztürk  
İmza

## I. TEŞEKKÜR

*Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, her koşulda benim için zaman yaratan ve akademik gelişimime katkı sağlayan saygıdeğer hocam ve danışmanım Prof. Dr. Başak DOĞAN'a,*

*Uzmanlık eğitimim süresince huzurlu bir çalışma ortamında bulunmamı sağlayan, tecrübelerini benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Leyla KURU'ya,*

*Çalışmamı gerçekleştirebilmemde büyük emekleri olan Prof. Dr. E. Neşe TUNCER ve Prof. Dr. İpek MİDİ'ye, biyokimyasal analizleri birlikte yapma fırsatı bulduğum ve çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Duygu GEZEN AK, Doç. Dr. Erdinç DURSUN ve Arş. Gör. Merve ALAYLIOĞLU'na,*

*Teorik ve pratik gelişimime katkı sağlayan değerli hocalarım Dr. Öğr. Üy. Kemal Naci KÖSE, Dr. Öğr. Üy. Selin YILDIRIM, Dr. Öğr. Üy. Ömer Birkan AĞRALI ve Dr. Öğr. Üy. Hafize ÖZTÜRK ÖZENER'e,*

*Uzmanlık eğitimimi keyifli ve huzurlu bir ortamda geçirmemi sağlayan eski, yeni tüm çalışma arkadaşlarıma ve Periodontoloji A.D. personeline,*

*Uzmanlık eğitimine beraber başladığım yol arkadaşlarım Dt. Gamze KAVUNCU, Dt. Buse ÖNCÜ, Dt. Aydın AKÇAKOCA ve Dt. Halil ÇELİK'e,*

*Üniversitede aynı dönemi paylaşmanın yanında uzmanlık dönemini de beraber geçirmekten mutluluk duyduğum Dt. Ayşe SAATMAN ve Dt. Gül SİPAHİ'ye,*

*Hayattaki zorluklarla baş edebilme gücünü veren, kazanılan her şeyin emekle değerli olduğunu öğreten, iyi bir insan olma yolunda en büyük rehberlerim olan anne ve babama*

*Teşekkürlerimi sunarım.*

*Bu tez Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SAG-C-DUP-081117-0618 numaralı proje ile desteklenmiştir.*

## **II. İÇİNDEKİLER**

**Sayfa No**

<b>I. TEŞEKKÜR</b>	iii
<b>II. İÇİNDEKİLER</b>	iv
<b>III. KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ</b>	vii
<b>IV. TABLOLAR LİSTESİ</b>	ix
<b>V. ŞEKİLLER LİSTESİ</b>	x
<b>VI. RESİMLER LİSTESİ</b>	xi
<b>1. ÖZET</b>	1
<b>2. SUMMARY</b>	2
<b>3. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	3
<b>4. GENEL BİLGİLER</b>	5
4.1. Alzheimer Hastalığı	5
4.1.1. Alzheimer hastalığı patofizyolojisi	5
4.1.2. Alzheimer hastalığı genetiği	6
4.1.2.1. Apolipoprotein E	7
4.1.3. Alzheimer hastalığı teşhisinde kullanılan testler	7
4.1.4. Alzheimer hastalığı evreleri	8
4.1.5. Alzheimer hastalığında ağız sağlığının yaşam kalitesi üzerine etkisi	9
4.2. Periodontal Hastalıklar	9
4.2.1. Periodontal hastalığın patogenezi	11
4.2.2. Kronik periodontitis	13
4.3. Alzheimer Hastalığı ve Periodontal Hastalık İlişkisi	14
4.3.1. Alzheimer hastalığının periodontal hastalık üzerine etkileri	15
4.3.2. Periodontal enfeksiyonun Alzheimer hastalığı üzerine etkileri	15
4.4. Vitamin D	17
4.4.1. Vitamin D eksikliğinin Alzheimer hastalığı ile ilişkisi	18

4.4.2. Vitamin D eksikliğinin periodontal hastalık ile ilişkisi	19
4.5. İnterlökın 10	20
4.5.1. İnterlökın 10 ve Alzheimer hastalığı ilişkisi	20
4.5.2. İnterlökın 10 ve periodontal hastalık ilişkisi	21
4.6. İnterlökın 18	21
4.6.1. İnterlökın 18 ve Alzheimer hastalığı ilişkisi	22
4.6.2. İnterlökın 18 ve periodontal hastalık ilişkisi	22
4.7. Rezistin	22
4.7.1. Rezistin ve Alzheimer hastalığı ilişkisi	23
4.7.2. Rezistin ve periodontal hastalık ilişkisi	23
<b>5. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>25</b>
5.1. Hasta Seçimi	25
5.2. Çalışma Grupları	26
5.3. Çalışma Planı	26
5.4. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi	28
5.5. Klinik İndeks, Ölçüm ve Testler	28
5.5.1. Plak indeks	28
5.5.2. Gingival indeks	29
5.5.3. Sondalama derinliği	29
5.5.4. Klinik ataşman kaybı	29
5.5.5. Sondalamada kanama	29
5.6. Geriatrik Ağız Sağlığı Değerlendirme İndeksi	29
5.7. Kan Örneklerinin Toplanması	30
5.8. Tükürük Örneklerinin Toplanması	31
5.9. Biyokimyasal İşlemler	31
5.9.1. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile apolipoprotein E genotiplerinin belirlenmesi	32
5.9.1.1. DNA izolasyonu	33
5.9.1.2. ApoE genotiplerinin belirlenmesi	34
5.9.2. Kemiluminesans immunoassay yöntemi ile vitamin D seviyesinin belirlenmesi	35
5.9.3. ELISA yöntemi ile serum ve tükürük interlökın 10,	36



interlökin 18, rezistin seviyelerinin belirlenmesi	
5.9.3.1. Serum ve tükürük interlökin 10 seviyelerinin belirlenmesi	37
5.9.3.2. Serum ve tükürük interlökin 18 seviyelerinin belirlenmesi	38
5.9.3.3. Serum ve tükürük rezistin seviyelerinin belirlenmesi	39
5.10. İstatistiksel Değerlendirme	40
<b>6. BULGULAR</b>	<b>41</b>
6.1. Sosyo-demografik Veriler	41
6.2. Bilişsel Skor, Yaşam Kalitesi ve Tükürük Akış Hızı Düzeyleri	42
6.3. Klinik Veriler	45
6.4. ApoEε4 Taşıma Durumunun Başlama Yaşı ve Aile Hikayesiyle İlişkisi	46
6.5. ApoEε4 Taşıma Durumu ve Tükürük Akış Hızı Düzeyleri	47
6.6. 25OHD <sub>3</sub> Seviyesi ve ApoEε4 Taşıma, Başlama Yaşı ve Aile Hikayesi Durumu	48
6.7. Vitamin D Kullanmayan ≥6 Dişi ve Periodontitisi Olan Alzheimer ve Kontrol Grubu Hastalarının 25OHD <sub>3</sub> ve Periodontitis Seviyeleri	50
6.8. Vitamin D Kullanmayan Alzheimer ve Kontrol Grubu Hastalarının Periodontitis Seviyesi ve Tükürük Akış Hızı Kategorilerine Göre 25OHD <sub>3</sub> Seviyeleri	51
6.9. Biyokimyasal Parametreler	52
6.10. Periodontitis Seviyesi ve Biyokimyasal Parametreler	52
6.11. Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyonu	55
<b>7. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	<b>57</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>73</b>
<b>9. EKLER</b>	<b>95</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>105</b>

### III. KISALTMA ve SİMGELER

%: Yüzde

°C: Santigrat derece

$\alpha$ : Alfa

ApoE $\epsilon$ 4: ApolipoproteinE epsilon4

A $\beta$ : Amiloid beta

BACE1: *Beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1*

$\beta$ : Beta

CLIA: Kemiluminesans İmmunoassay

CRP: C reaktif protein

dk: Dakika

ELISA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*

G.İ.: Gingival İndeks

GOHAI: Geriatrik Ağız Sağlığı Değerlendirme İndeksi

HKÖM-APA: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri-Amerikan Periodontoloji Akademisi

IFN: İnterferon

IL-1R: IL-1 reseptör

IL: İnterkökin

K.A.K.: Klinik Ataşman Kaybı

kDa: Kilodalton

LPS: Lipopolisakkarit

$\mu$ l: Mikrolitre

ml: Mililitre

mm: Milimetre

MMP: Matriks Metalloproteinaz

MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirme

NF $\kappa$ B: Nükleer Faktör kappa B

ng: Nanogram

nm: Nanometre

OCL: Osteoklast  
OCP: Osteoklast Prekürsör  
Ort: Aritmetik ortalama  
P.İ.: Plak İndeks  
pg: Pikogram  
rpm: *Round per minute*  
RT-PZR: Gerçek Zamanlı Polimerize Zincir Reaksiyonu  
S.D.: Sondalama Derinliği  
S.K.: Sondalamada Kanama  
SPSS: *Statistical Package for Social Sciences*  
SS: Standart sapma  
Th: Yardımcı T hücre  
TLR: Toll benzeri reseptör  
TNF: Tümör Nekroz Faktör  
TNFR: TNF reseptör  
 $\gamma$ : Gama

#### IV. TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No

<b>Tablo 1.</b> ApoE geni için kullanılan reaksiyon karışım	34
<b>Tablo 2.</b> Tüm Alzheimer hastalarının sosyo-demografik verilerinin dağılımı	41
<b>Tablo 3.</b> Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının sosyo-demografik verilerinin karşılaştırılması	43
<b>Tablo 4.</b> Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının bilişsel skor, yaşam kalitesi, tükürük akış hızı ve ağız kuruluğu yapan ilaç sayısı değerlerinin karşılaştırılması	44
<b>Tablo 5.</b> Alzheimer ve kontrol grubu hastalarına ait klinik periodontal parametrelerin karşılaştırılması	46
<b>Tablo 6.</b> Tüm Alzheimer hastalarında ApoEε4 taşıma durumunun başlama yaşı ve aile hikayesi ile karşılaştırılması	47
<b>Tablo 7.</b> Tüm Alzheimer hastalarının ApoEε4 taşıma durumu ve tükürük akış hızı düzeylerine ilişkin verilerin karşılaştırılması	48
<b>Tablo 8.</b> Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının ApoEε4 taşıma durumunun karşılaştırılması	48
<b>Tablo 9.</b> Vitamin D kullanmayan tüm Alzheimer hastalarının 25OHD <sub>3</sub> seviyelerinin ApoEε4 taşıma, başlama yaşı ve aile hikayesi durumuna göre karşılaştırılması	49
<b>Tablo 10.</b> Vitamin D kullanmayan Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının 25OHD <sub>3</sub> seviyeleri, 25OHD <sub>3</sub> kategorileri ve periodontitis seviyelerinin karşılaştırılması	50
<b>Tablo 11.</b> Vitamin D kullanmayan Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının periodontitis seviyesi ve tükürük akış hızı kategorilerine göre 25OHD <sub>3</sub> seviyeleri	51
<b>Tablo 12.</b> Alzheimer ve kontrol grubu hastalarına ait biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	53
<b>Tablo 13.</b> Alzheimer ve kontrol grubu hastalarına ait biyokimyasal parametrelerin periodontitis seviyesiyle karşılaştırılması	54
<b>Tablo 14.</b> Tüm hastalarda klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar	56

## V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Periodontal enflamasyonun Şematik gösterimi	13
Şekil 2. Leptomeninks (araknoid mater-pia mater) aracılığıyla mikrogliaya periodontal bakteriyel enflamatuvar sinyallerin iletiminin Şematik gösterimi	17
Şekil 3. Çalışma planı	27



## VI. RESİMLER LİSTESİ

## Sayfa No

<b>Resim 1a.</b> ve <b>b.</b> Kan alma işlemi <b>c.</b> Santrifüj öncesi <b>d.</b> Santrifüj sonrası serumun elde edilmesi <b>e.</b> Serumun propilen tüpe aktarılması	30
<b>Resim 2.</b> Tükürüğün cam beherde toplanması	31
<b>Resim 3.</b> QIAamp® DNA Mini Kit	32
<b>Resim 4.</b> LightMix® Kit ApoE C112R R158C	32
<b>Resim 5.</b> Spin kolon ve toplama tüpü	33
<b>Resim 6.</b> LightCycler® 480 II cihazı	34
<b>Resim 7.</b> Liaison® 25 OH Vitamin D Total Assay kiti	35
<b>Resim 8.</b> Liaison® immunoassay cihazı	36
<b>Resim 9.</b> Platinum ELISA kiti	36
<b>Resim 10.</b> Multiskan™ ELISA okuyucu	38
<b>Resim 11.</b> Alzheimer grubuna ait bir hastanın <b>a.</b> ağız içi klinik, <b>b.</b> radyografik görüntüsü	45
<b>Resim 12.</b> Kontrol grubuna ait bir hastanın <b>a.</b> ağız içi klinik, <b>b.</b> radyografik görüntüsü	45

## 1. ÖZET

### Alzheimerlı hastalarda periodontal durumun değerlendirilmesi

**Uzmanlık Öğrencisi:** Damla ÖZTÜRK

**Danışman:** Prof. Dr. Başak DOĞAN

**Anabilim Dalı:** Periodontoloji

**Amaç:** Çalışmamızda Alzheimer hastası ve sistemik sağlıklı kişilerde periodontal durumun ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi, ApoEε4 alleli taşıma durumu, vitamin D, IL-10, IL-18 ve rezistin seviyeleri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Altmış Alzheimer hastası ve benzer yaşta 40 sistemik sağlıklı periodontitis hastası dahil edildi. Periodontal parametreler ve geriatrik ağız sağlığı değerlendirme indeksi (GOHAI) skoru kaydedildi. Kan ve tükürük örnekleri alındı. Tükürük akış hızı tespit edildi. ApoEε4 varlığı gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu, vitamin D seviyesi kemiluminesans immunoassay ve IL-10, IL-18, rezistin seviyeleri ELISA teknolojileri kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Alzheimer hastalarında GOHAI skoru, tükürük akış hızı daha düşük, ApoEε4 taşıma oranı daha yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ). Periodontiti ve  $\geq 6$  dişi olan Alzheimer ve kontrol gruplarının periodontal parametreleri ve vitamin D seviyeleri benzer bulundu ( $p>0,05$ ). Serum IL-10, tükürük IL-10 ve IL-18 seviyeleri Alzheimer ve kontrol grubu hastalarında benzer ( $p>0,05$ ), serum IL-18 seviyesi Alzheimer hastalarında daha yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ). Serum rezistin seviyesi orta seviyede periodontitis olan Alzheimer hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Alzheimer hastalarında tükürük rezistin seviyesinin periodontitisin ilerlemesiyle arttığı görüldü ( $p<0,05$ ).

**Sonuçlar:** Serum IL-18 seviyesinin Alzheimer hastalarını nörolojik sağlıklı bireylerden ayırmada belirleyici olabileceğini, Alzheimer hastalarında orta seviyede periodontitis varlığının serum rezistin seviyesini daha çok yükselttiğini, enflamasyonun ilerlemesinin ise tükürük rezistin seviyesini arttırdığını göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** kronik periodontitis, Alzheimer hastalığı, ApoEε4 allel polimorfizmi, D vitamini, interlökin

## 2. SUMMARY

### **Evaluation of periodontal status in Alzheimer's patients**

**Student:** Damla ÖZTÜRK

**Supervisor:** Prof. Dr. Başak DOĞAN

**Department:** Periodontology

**Aim:** The aim of the study was to evaluate the periodontal status oral health related quality of life, ApoE $\epsilon$ 4 allele transport status, vitamin D, IL-10, IL-18 and resistin levels in patients with Alzheimer's disease and systemic healthy individuals.

**Materials and Methods:** Sixty Alzheimer's patients and as a control group 40 aged matched systemic healthy periodontitis patients were included in this study. Periodontal parameters and geriatric oral health assessment index (GOHAI) values were recorded . Blood and saliva samples were taken. Saliva flow rate was determined. Presence of apoE $\epsilon$ 4 real-time polymerized chain reaction, vitamin D level chemiluminescence immunoassay and IL-10, IL-18, resistin levels were analyzed using ELISA technologies.

**Results:** Alzheimer's patients had higher GOHAI score, lower salivary flow rate, and higher ApoE $\epsilon$ 4 transport rate ( $p < 0,05$ ). Periodontal parameters and vitamin D levels were similar between periodontitis and  $\geq 6$  teeth with Alzheimer's and control groups ( $p > 0,05$ ). Serum IL-10, saliva IL-10 and IL-18 levels were similar in patients with Alzheimer's disease and control group ( $p > 0,05$ ), and serum IL-18 levels were higher in patients with Alzheimer's disease ( $p < 0,05$ ). Serum resistin level was found to be higher in Alzheimer's patients with moderate periodontitis than in the control group ( $p < 0,05$ ). In Alzheimer's patients, the level of salivary resistin was increased with the progression of periodontitis ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** The results show that serum IL-18 levels may be determinant in differentiating Alzheimer's patients from neurologically healthy individuals, presence of moderate level of periodontitis in Alzheimer's patients increases the level of serum resistin, and the progression of inflammation increases the level of saliva resistin.

**Key Words:** chronic periodontitis, Alzheimer disease, ApoE $\epsilon$ 4 allele polymorphism, vitamin D, interleukin



### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

Öğrenme, bellek, oryantasyon, dil fonksiyonları ve kişilik gibi mental fonksiyonların bozulması ile karakterize demans; santral sinir sisteminin progresif nörodejeneratif bir hastalığıdır (Perkins ve ark., 1997). Tüm demans olgularının %50-80'ini Alzheimer hastalığı oluşturmaktadır (Perkins ve ark., 1997). Periodontal hastalıklar ise; dişi çevreleyen periodontal ligament, alveoler kemik ve dişetini etkileyen, periodontal cep formasyonu ve alveoler kemik rezorbsiyonuyla karakterize yıkıcı enflamatuvar hastalıklardır (Offenbacher, 1996; APA, 2000).

Primer etkeni mikrobiyal dental plak olan periodontal hastalıklarda periodontal bakterilere karşı salgılanan sitokinler artmış sistemik proenflamatuvar durumla bağlantılıdır (Carswell ve ark., 1975). Vücutta herhangi bir nedenle yükselmiş serum proenflamatuvar sitokinler Alzheimer hastalarında kognitif gerilemenin artışıyla ilişkilendirilmektedir (Ibbett ve ark., 2016). Periodontitis varlığındaki periodontal enflamasyonla bağlantılı olarak lökosit ve monositler alana göç eder ve aktive olan makrofajlardan immün ve enflamatuvar cevaba ait mediyatörler salınır (Beuscher ve ark., 1992; Heinzl ve ark., 1994). Salgılanan proenflamatuvar moleküller Alzheimer Hastalığının patolojik bulgusu olan A $\beta$  akümülyasyonuna neden olabilir (Wu ve Nakanishi, 2014).

Periodontal hastalığın yaşla birlikte prevalansı ve şiddeti artar (Flemmig, 1999) buna ek olarak Alzheimerli bireylerde hastalık ilerlerken oral hijyen bakımının yetersiz yapılması nedeniyle daha da artacağı düşünülmektedir (Kamer ve ark., 2009). Ayrıca ağız sağlığının yaşam kalitesinin önemli bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (Petersen, 2003; Locker, 2004).

Alzheimer hastalığı ve kromozom 19q 13.2'de bulunan apolipoprotein geninin bir parçası olan ApoE geninin  $\epsilon$ 4 alleli arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Nazheli, 1999). Apolipoprotein  $\epsilon$ 4 allel polimorfizmi Alzheimer hastalarının yaklaşık %50'sinde mevcuttur (Alonso Vilatela ve ark., 2012). Alzheimer hastalığına yakalanma riskini artıran  $\epsilon$ 4 alleli başlangıç yaşını da düşürür (Nazheli, 1999). Vitamin D ise yıkılan kolesterol omurgasından oluşan sekosteroid bir hormondur (Dursun ve ark., 2016; Giudetti ve ark., 2016). Son çalışmalar bu iki molekül arasında evrimsel bir bağlantı varlığını göstermektedir. ApoE $\epsilon$ 4 taşımayan geç

başlangıçlı Alzheimer hastalarının düşük serum 25OHD<sub>3</sub> seviyelerine sahip olduğu ve bu hastalarda ε4 taşıyanlara göre vitamin D eksikliğinde riskin daha fazla bulunduğu gösterilmiştir (Dursun ve ark., 2016).

Pro ve antienflamatuvar sitokinlerin serum seviyelerinin değerlendirilmesi, sadece konak savunmasındaki rollerinin incelenmesine yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda periodontitis hastalarının sistemik enflamatuvar durumunu belirlemek için de kullanılmaktadır (Nibali ve ark., 2007). Antienflamatuvar bir sitokin olan IL-10 seviyesinin periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Bozkurt ve ark., 2006; Passoja ve ark., 2010; Acharya ve ark., 2015), yüksek bulunduğu çalışma da mevcuttur (Górska ve ark., 2003). Alzheimer hastalarında ise sağlıklı kontrollere kıyasla serum örneklerinde daha yüksek oranda IL-10 tespit edilmiştir (Angelopoulos ve ark., 2008). Proenflamatuvar sitokinlerden IL-18'in dişeti oluğu sıvısı ve diş eti doku örneklerinde artmış düzeylerinin bildirilmesi nedeniyle periodontal hastalık ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Johnson ve Serio, 2005; Orozco ve ark., 2006; Figueredo ve ark., 2008). Alzheimer hastalığına sahip bireylerde de demans bulunmayan bireylere kıyasla daha yüksek serum IL-18 seviyesi rapor edilmiştir (Malaguarnera ve ark., 2006; Chen ve ark., 2014; Demirci ve ark., 2017). Monosit ve makrofajlardan salgılanan rezistin (Patel ve ark., 2003) serum (Furugen ve ark., 2008) ve tükürük (Rezaei Esfahrood ve ark., 2018) değerleri periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Serum rezistin seviyesi Alzheimerlı bireylerde de kontrol grubuna göre daha yüksek bildirilmiştir (Kizilarlanoglu ve ark., 2015; Demirci ve ark., 2017).

Tüm bu bilgilerin ışığı altında periodontal ve Alzheimer hastalıkları arasındaki ilişkiye dair yapılan çalışmalar oldukça sınırlı olmakla birlikte literatürde bu hastalıkların ApoEε4 alleli taşıma durumu, vitamin D, serum ve tükürük IL-10, IL-18, rezistin seviyeleriyle olan ilişkisine dair herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bu nedenle bu çalışmanın amacı Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne yönlendirilen Alzheimer hastalarının periodontal durumlarının değerlendirilmesi ve benzer yaşa ve periodontal duruma sahip sistemik sağlıklı kişilerle yaşam kalitesi, ApoEε4 alleli taşıma durumu, vitamin D, serum ve tükürük IL-10, IL-18, rezistin seviyelerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Alzheimer Hastalığı

Öğrenme, bellek, oryantasyon, dil fonksiyonları ve kişilik gibi mental fonksiyonların bozulması ile karakterize demans; santral sinir sisteminin progresif nörodejeneratif bir hastalığıdır (Perkins ve ark., 1997). Demans görülme sıklığı 65 yaş üzeri bireylerde %15, 80 yaş ve üzeri bireylerde ise %50'dir (Skoog ve ark., 1993). Bu doğrultuda dünyada 24 milyon (Bekris ve ark., 2010), Türkiye'de de yaklaşık 250.000 demans hastası olduğu tahmin edilmektedir (Cankurtaran ve Arıoğul, 2002). Demans tanısı yalnızca klinik olarak konurken, Alzheimer hastalığının kesin tanısı otopsi sonrası hastalığa özgü patolojik bulguların belirlenmesi ile konur (Maurer ve ark., 1997). Tüm demans olgularının %50-80'ini Alzheimer hastalığı oluşturmaktadır (Perkins ve ark., 1997). Alois Alzheimer 1906 yılında, kişilik değişikliği, konuşma bozukluğu, ilerleyici şuur kaybı ve apraksisi olan bir vaka yayınladığı için hastalık onun adıyla anılmaktadır (Alzheimer, 1906; Maurer ve ark., 1997). Gelecek 20 yıl içerisinde gelişmekte olan ülkelerde Alzheimer hastalarının sayısının beş kat artacağı bildirilmiştir (Terry ve ark., 2001). Alzheimer hastalığı eğitim durumu düşük olan bireylerde yüksek olanlara kıyasla iki kat daha fazla görülmektedir (Myers ve ark., 1996). Ayrıca Alzheimer hastalığı için risk faktörleri arasında Down sendromu, depresyon öyküsü, kafa travması ve kadın cinsiyet sayılırken; postmenapozal dönemdeki östrojen replasman tedavisinin Alzheimer hastalığı riskini azaltabileceği bildirilmiştir (Devanand ve ark., 1996; Tang ve ark., 1996).

#### 4.1.1. Alzheimer hastalığı patofizyolojisi

Alzheimer hastalığının oluşumunda en önemli faktörün amiloidin anormal işlenmesi ve depolanması olduğu düşünülmektedir. Amiloid öncül proteini, normalde  $\alpha$  sekretaz ile kesilmekte ve çözünebilir olan yeni bir ekstraselüler protein oluşmaktadır. Ancak amiloid öncül proteini,  $\beta$  ve  $\gamma$  sekretazlarla kesilirse amiloidin patojenik şekli olan  $A\beta$  1-42 oluşmakta ve çözünemeyen agregatlar olarak beyinde birikmektedir. Enflamatuvar yanıt ve hücre harabiyetine neden olan bu süreç nörodejenerasyonun önemli bir bileşenidir ve Alzheimer hastalığından tek başına

sorumlu değildir (Monte ve ark., 1997). Diğer patolojik bulgular arasında tau hiperfosforilasyonu ve nörofibriler yumak oluşumu bulunmaktadır (de la Monte ve Wands, 2002).

Bir görüşe göre amiloid öncül proteininden oluşan beta amiloid 40 ve 42 (A $\beta$ ) peptidlerinin beyinde depolanması ile Alzheimer hastalığı meydana gelmektedir (Haass, 1996). Demansın erken evrelerinde A $\beta$ 42 proteini artmakta ve kognitif kapasitedeki azalmayla korelasyon göstermektedir (Kaye, 1998). Bu proteinlerin nöronlarda yığılması senil plak, nörofibriler yumak ve nöron kaybı ile sonuçlanmaktadır. Nöronlarda bu tarz nörotoksik etkilere maruz kalma; sinaptik disfonksiyon, asetilkolin eksikliği ve dejeneratif değişikliğe sebep olmaktadır (Tanzi ve Bertram, 2005).

#### **4.1.2. Alzheimer hastalığı genetiği**

Alzheimer hastalığının prevalans ve insidansındaki en belirleyici faktör yaştır. Hastalık 65 yaşından önce başlarsa erken başlangıçlı, 65 yaş ve sonrasında başlarsa geç başlangıçlı Alzheimer olarak isimlendirilmektedir (Hebert ve ark., 2003; Bekris ve ark., 2010). Daha seyrek görülen erken başlangıçlı vakalar çoğunlukla tek gene bağlı otozomal dominant geçişe sahipken, geç başlangıçlı vakalar tek gen yerine birçok genin küçük oranlarda katkısı ve çevresel faktörlerin etkisiyle gerçekleşen kompleks bir kalıtıma sahiptir (Bekris ve ark., 2010; Alonso Vilatela ve ark., 2012).

Alzheimer hastalığının genetik etiyolojisi incelendiğinde yer aldığı düşünülen dört lokus belirlenmiştir. Bunlar 21. kromozomdaki mutasyonla oluşan amiloid prekürsör proteini, 14. kromozomdaki mutasyonla oluşan presenilin-1, 1. kromozomdaki mutasyonla oluşan presenilin-2 ve 19. kromozomdaki ApoE geni için bulunan genetik yatkınlık faktörüdür (Clark ve ark., 1997; Farrer ve ark., 1997; Powers, 1997) Amiloid prekürsör protein, presenilin-1 ve presenilin-2 erken başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilen gen mutasyonlarıdır (Alonso Vilatela ve ark., 2012). Amiloid prekürsör protein mutasyonları tüm Alzheimer vakalarının %0,1'ini (Ertekin-Taner, 2007), presenilin mutasyonları %0,61'ini oluşturur (Taner, 2010). ApoE geni ise çoğu sporadik (hastalığın ara sıra, seyrek görülmesi-ailede Alzheimer hikayesi olmaması) olan ve ailesel geçiş göstermeyen geç başlangıçlı Alzheimer hastalığında risk faktörü olarak tanımlanır

(Alonso Vilatela ve ark., 2012).

#### **4.1.2.1. Apolipoprotein E**

Geç başlangıçlı Alzheimer vakalarında, Alzheimer hastalığı ve kromozom 19q 13.2'de bulunan apolipoprotein geninin bir parçası olan ApoE geninin  $\epsilon 4$  alleli arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Namba ve ark., 1991). ApoE proteininin beyin omurilik sıvısında A $\beta$ 'ya bağlı bulunduğu ve Alzheimer'lı beyinlerde senil plak ve nörofibriler yumaklara kolonize olduğu gösterilmiştir (Clark ve Goate, 1993).

ApoE'nin  $\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2$  olmak üzere üç majör isoformu vardır ve bunlar üç homozigot fenotip ( $\epsilon 4/4$ ,  $\epsilon 3/3$ ,  $\epsilon 2/2$ ) ve üç heterozigot fenotip ( $\epsilon 4/3$ ,  $\epsilon 4/2$ ,  $\epsilon 3/2$ ) oluşturur (Zannis ve Breslow, 1981). ApoE $\epsilon 4$  allel polimorfizmi geç başlangıçlı Alzheimer hastalarının yaklaşık %50'sinde, kontrol grubunun ise %20-25'inde mevcuttur (Alonso Vilatela ve ark., 2012). Bu  $\epsilon 4$  allelini taşımak Alzheimer riskini arttırırken başlangıç yaşını düşürür (Namba ve ark., 1991). Popülasyonda  $\epsilon 4/4$  genotipini taşıma oranı sadece %2-3 olmasına rağmen tek bir  $\epsilon 4$  allel varlığı geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı riskini 3 kat, iki  $\epsilon 4$  allel varlığı 12 kat artırır (Alonso Vilatela ve ark., 2012). ApoE genotipinin özgüllük ve hassasiyeti, Alzheimer hastalığı tanısı otopsi ile doğrulanan 67 hastada değerlendirilmiş ve %86 olduğu gösterilmiştir (Saunders ve ark., 1996).

#### **4.1.3. Alzheimer hastalığı teşhisinde kullanılan testler**

Alzheimer hastalığında hastaya doğru tanı konulması, hastanın etkin olarak tedavi edilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması için kapsamlı bir geriatrik değerlendirme gereklidir (Rosenthal ve Kavic, 2004). Bu değerlendirme hastanın medikal, psikolojik, sosyal ve fonksiyonel durumunu tespit etmek, hastanın tedavisini ve bakımını planlamak için yapılan multidisipliner işlemlerden oluşmaktadır (Wieland, 2003; Wieland ve Hirth, 2003). Hastanın sahip olduğu problemlerin doğru tespiti ve tedavisi kognitif bozukluk, depresyon, davranış bozukluğu, inkontinans, beslenme, uyku, görme, işitme, bakıcı gereksinimi, araba kullanma, ev güvenliği ve finans konularında kapsamlı geriatrik değerlendirme ile gerçekleştirilmektedir (Bogardus ve ark., 2002).

Bu kapsamda geriatric değerlendirilmede kullanılan testler nöropsikiyatrik testler ve nöropsikiyatrik dışındaki testler olarak gruplandırılmıştır. Nöropsikiyatrik testler; kognitif kapasiteyi, mental ve duygu durumu değerlendirip klinik bulguları objektif verilere dönüştürerek kognitif bozukluk ve demansın erken tanısının konmasını sağlar. Nöropsikiyatrik testler kognitif ve nonkognitif testler olmak üzere ikiye ayrılır (Yavuz, 2008). Kognitif testler içinde klinik uygulaması kolay olan ve demans varlığını tespit etmek için kullanılan kısa tarama testleri ve geniş kapsamlı test grupları bulunmaktadır. Kolay ve hızlı uygulanabilirliğiyle tercih edilen Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) kognitif testler arasında yer almaktadır (Folstein ve ark., 1975). Nonkognitif testler hastanın kognitif durumu dışındaki depresyon, anksiyete ve davranış bozukluklarının objektif olarak değerlendirilmesi için kullanılır. Nöropsikiyatrik dışındaki testler ise hastayı etkileyen fiziksel, psikososyal ve çevresel faktörlerin değerlendirilmesini sağlar (Stuck ve ark., 1993; Stuck ve ark., 1995).

#### **4.1.4. Alzheimer hastalığı evreleri**

Alzheimer hastalığı klinik olarak 3 evreye ayrılır: (Skoog ve ark., 1993)

1. Erken evre: Kelime bulmada zorluk, unutkanlık, kişilik değişikliği, hesaplamada zorluklar, eşyaları kaybetme, soru ve cümlelerin tekrarı, hafif oryantasyon bozukluğu.
2. Orta evre: Bellek kaybında artış, uygunsuz kelime kullanma, basit kendine bakım yeteneklerinde bozulma, kişilik değişiklikleri, gece ve gündüzü karıştırma, geceleri artan huzursuzluk ve uykusuzluk, uzak akraba ve arkadaş hatırlayamama, iletişim zorluğu, gezinme, halüsinasyon, ajitasyon.
3. İleri evre: Beslenme bağımlılığı, yatağa bağımlılık, inkontinans, konuşamama.

Hastalığın yaklaşık süresi 1,5-15 yıl aralığındadır (Waite ve ark., 1999). Tanı konulan olguların %50'si ortalama üç buçuk yıl yaşarken bu sürenin sekiz yıla kadar çıkabildiğini gösteren yayınlar vardır (Cankurtaran ve Arıoğul, 2002).

#### **4.1.5. Alzheimer hastalığında ağız sağlığının yaşam kalitesi üzerine etkisi**

Alzheimer hastalığı kişinin zaman ve mekanda kademeli olarak oryantasyon bozukluğuna neden olarak günlük yaşam aktivitelerini engellemektedir (Ghezzi ve Ship, 2000). Motor becerilerde gelişen zorlanma, ağız bakımını yapamamaya bağlı dental komplikasyonların gelişme riskini artırmaktadır (Hebert ve ark., 2003). İlerleyen yaşlarda ağız sağlığı yaşam kalitesinin önemli belirleyicilerinden olmakla birlikte (Petersen, 2003; Locker, 2004) günlük yaşam aktivitesini kısıtlayan fonksiyonel limitasyonlar da yaşam kalitesi için önemli faktörlerdendir (Lundgren ve ark., 1997). Yaşam kalitesinin diğer bir önemli belirleyicisi ise yeterli bilişsel işlevlidir (Plassman ve ark., 2010). Bilişsel işlev iyileştikçe oral sağlığın da iyileştiğini gösteren klinik değerlendirmeye dayalı çalışmalar vardır (Chalmers ve Pearson, 2005; Wu ve ark., 2008). Demanslı hastaların bilişsel gerilemesi olmayan yaşlı bireylere göre daha fazla sayıda diş çürüğüne ve bakteriyel plağa sahip olduğu gösterilmiştir (Chalmers ve Pearson, 2005). Yaşlı bireylerde bilişsel işlevin azalmasıyla periodontal hastalık oranının artışı ilişkili bulunmuştur (Yu ve Kuo, 2008). Alzheimer hastalığında gerek zamanla gelişen bilişsel ve motor fonksiyonlardaki gerileme gerek bu gerilemelerin ağız sağlığı üzerine olumsuz etkisi hastanın yaşam kalitesini düşmesine neden olmaktadır (Lee ve ark., 2013).

Yaşlı popülasyonda ağız sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla hastanın bildirdiği ağız fonksiyon problemlerinin ve ağız hastalığı kaynaklı psikososyal etkilerin ölçüldüğü Geriatrik Ağız Sağlığı Değerlendirme İndeksi (GOHAI) kullanılabilmektedir (Ikebe ve ark., 2004). GOHAI skorunun klinik dental problemleri doğrudan yansıttığı düşünülmemekle birlikte, hastanın oral fonksiyonu ya da ağrı / rahatsızlık ile ilgili olarak kendi kendine algıladığı ağız sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesinin iyi bir göstergesi olduğu görülmektedir (Lee ve ark., 2013).

#### **4.2. Periodontal Hastalıklar**

Periodonsiyum, dişleri çevreleyen dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinden oluşan yapıdır. Periodontal hastalıklar; diş çevreleyen periodontal ligament, alveoler kemik ve dişetini etkileyen, periodontal cep formasyonu ve alveoler kemik rezorbsiyonuyla karakterize yıkıcı enflamatuvar hastalıklardır (Offenbacher, 1996; APA, 2000). Diş ve restorasyonlar gibi ağız içi sert yapılar

yüzeyinde biriken mikrobiyal dental plak periodontal hastalıkların etiolojisinde primer başlatıcı ajandır (Loe, 1969). Bu kompleks yapı tükürükteki glikoprotein ve ekstraselüler matriks içerisindeki bakteriyel yapının birleşimiyle meydana gelmektedir (Bowen, 1976). Diş yüzeyinde pelikül oluşumunu takiben bakteri adezyonu ve kolonizasyonu gerçekleşir ve plak olgunlaşır (Loe ve ark., 1965). Periodontal sağlıkta varolan plak içerisindeki bakteriler ile konak savunma mekanizması arasındaki denge kaybedildiğinde hastalık oluşmaktadır (Socransky ve Haffajee, 1992). Plakın içerisinde bulunan bakteri endotoksinlerinin ve enzimlerinin periodonsiyumda direkt yıkıma sebep olduğu belirlenmiştir (Loe, 1969). Bu durum yalnızca dişetini etkilediğinde gingivitis, periodontal ligament ve alveoler kemik gibi diğer destek dokularında içine aldığı anda periodontitis şekline dönüşebilir. Kırmızı, şiş, parlak, yumuşak kıvamlı ve kolay kanayan dişeti ile karakterize olan gingivitisin en önemli belirtisi kanamadır ve ağız hijyeni tekrar sağlandığında geri dönüşümlüdür. Periodontitis belirtileri ise dişetinde kanama, kırmızı/mavimsi-morumsu renk değişikliği, dişeti çekilmesi, dişeti büyümesi, dişlerde yer değiştirme, sallanma, abse oluşumu ve kötü ağız kokusudur (Loe ve ark., 1965). Periodontitis oluşumunda bakterilere karşı gelişen dişeti enflamasyonu ilerleyerek bağ doku duvarındaki enflamatuvar değişikliklerle periodontal cep oluşumunu başlatmaktadır (Hillmann ve ark., 1998). Periodontal cep dişeti oluşunun patolojik olarak derinleşmesiyle meydana gelmekte ve periodontal hastalığın önemli bir klinik bulgusunu oluşturmaktadır (Schroeder, 1970). Dişeti enflamasyonunun periodontal destek dokulara yayılmasıyla kemik yıkımı başlar ve gingivitisten periodontitise geçiş olur. Bu geçişle bakteriyel plak kompozisyonunda hareketli mikroorganizmalar ile spiroketler artarken kokların ve rodların sayısı azalmaktadır (Lindhe ve ark., 1980).

Periodontitisler temel olarak kronik periodontitis, agresif periodontitis ve sistemik hastalıkların yansıması olan periodontitis olmak üzere 3 gruba ayrılır (Armitage, 1999). Kronik periodontitis en sık görülen tip olmakla birlikte periodontal dokulardaki yıkım miktarı plak, diş taşı, iyatrojenik faktörler gibi lokal faktörlerin varlığıyla orantılıdır (Armitage, 1999). Hızlı ataşman ve kemik kaybıyla karakterize agresif periodontitisin yıkım miktarı ise ağızdaki mikrobiyal birikintilerle orantılı değildir. Ailesel geçiş ve fagosit fonksiyonlarında anormallikler bulunabilir (Lang ve ark., 1999). Sistemik hastalıkların yansıması olan periodontitisler kazanılmış



nötropeni, lösemi, Down sendromu, Papillon-Lefevre sendromu, glikojen depo hastalığı ve hipofosfataz gibi genetik bozuklukların ağız içi bulgusu olarak ortaya çıkan periodontal hastalıklardır (Periodontology, 2000).

#### **4.2.1. Periodontal hastalığın patogenezi**

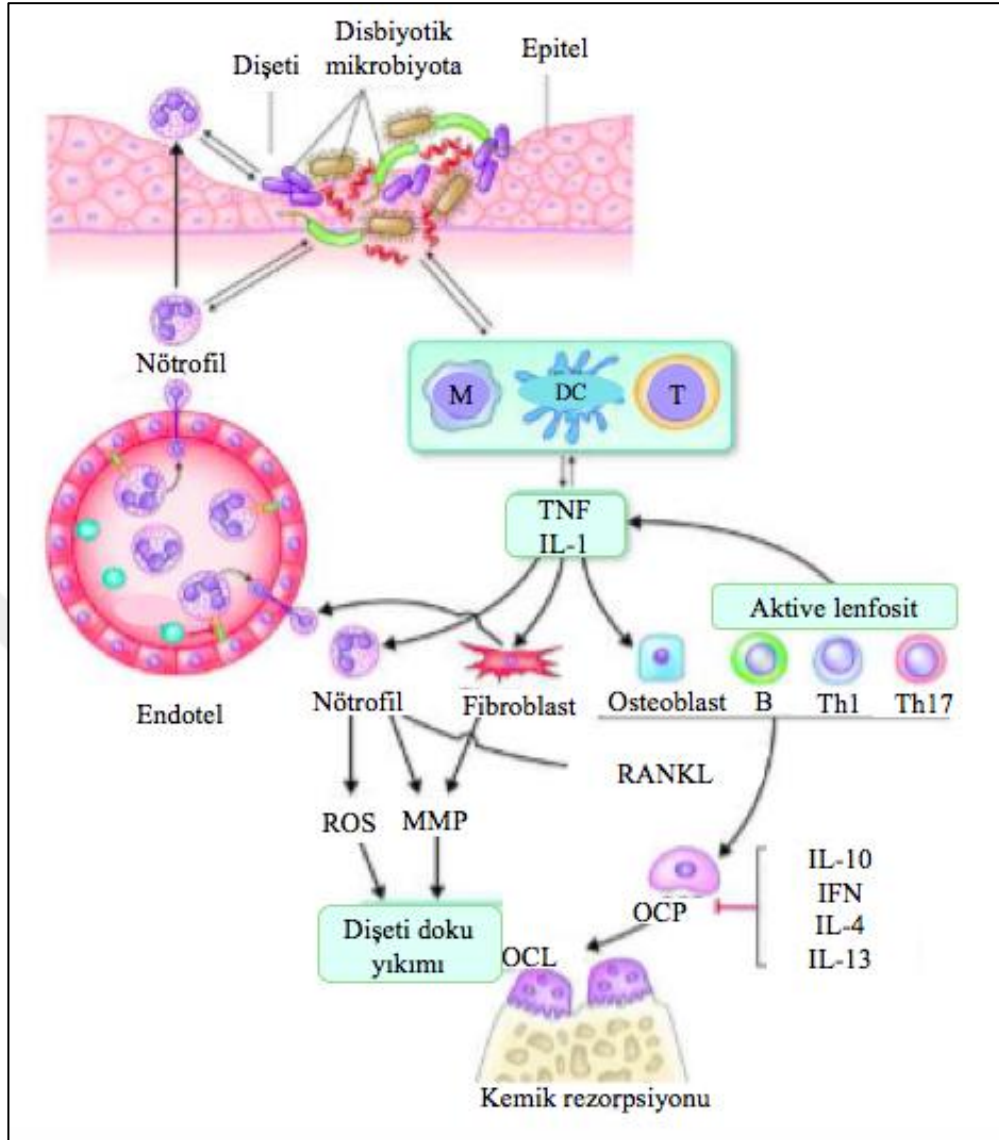
Periodontal enflamasyon, supragingival ve subgingival bölgelerde biriken mikrobiyal dental plak bakterilerine ve bakterilerin ürünlerine karşı oluşan konak cevabı sonucu gelişir (Abe ve ark., 1991; Offenbacher, 1996; Armitage, 1999). Mikrobiyal dental plak, ağız boşluğundaki bütün sert yüzeylere (dişler, protezler gibi) sıkıca yapışan grimsi sarı bir biyofilm tabakasıdır. Plak bakterileri, tükürük glikoproteinleri ve ekstraselüler polisakaritlerden oluşan ve glikokaliks adı verilen intraselüler matriks içinde organize bir şekilde yer almaktadır (Socransky, 1977; Haffajee ve Socransky, 1994). İntraselüler matriks organizasyonu nedeniyle MDP bulunduğu yüzeyden yalnızca diş fırçaları, arayüz temizliği ürünleri ve profesyonel temizlik ile mekanik olarak uzaklaştırılabilir. Plak uzaklaştırılmadığı takdirde öncelikle dişetini etkiler ve bu durum tedavi edilmediğinde ise periodonsiyumu oluşturan diğer dokulara yayılır (Socransky ve Haffajee, 1997; Chen, 2001). Bakterilerin ve ürünlerinin sürekli uyarısı ve periodontal dokulardaki devamlı enflamasyon diş çevreleyen sıg dişeti oluşunun derin periodontal cebe dönüşmesine sebep olur. Bu dönüşüme bağlı olarak periodontal cep içindeki bakteriler, diş çevreleyen destek dokularında geri dönüşümsüz yıkıma sebep olabilen devamlı ve düzensiz bir enflamasyon meydana getirir (Flemmig, 1999; Preshaw ve Bissett, 2013).

Enflamasyon gelişirken vücudumuzun yabancı cisim ve bakterilere karşı savunma mekanizmasında görev alan en etkin hücre dolaşımında bulunan fagositik hücrelerdir. İlk olarak lökositler (polimorfonükleer nötrofil) ilgili bölgeye transfer edilir. Lökositler bu transferi yapabilmek için damar lümeni içerisinde endotele yaklaşır (marjinasyon, yuvarlanma ve adezyon), endoteli geçerek damar dışına çıkar (diapedez) ve yaralanmanın olduğu yere doğru bağ dokusu içinde ilerler (kemotaksi). Monosit, lenfosit, eozinofil ve bazofillerde bu yolu kullanır. Lökositlerin herhangi bir uyarı ile teması sonrası aktive olmasıyla bu hücrelerden enflamasyonda önemli rol alan mediyatörlerin salgısı gerçekleşir (Tapper, 1996; Jaeschke ve Smith, 1997).

Protein veya polipeptid yapıdaki sitokinler enflamasyon sırasında uyarılara karşı başlatılmış immün cevabın bir parçası olarak görev alırlar. Hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlere bağlanır ve hücre davranışını değiştirirler. Makrofaj, lenfosit, endotel, epitel ve bağ dokusu hücrelerinde sentezlenir ve salgılanırlar. Otokrin (salgılandığı hücreye), parakrin (komşu hedef dokuya) ve endokrin (kana salınma ve uzağa) etki gösterebilir. Uyarı ile birlikte organizmadaki tüm sitokin ağı harekete geçer, birinin aktivasyonu hepsini tetikler. Bu doğrultuda proenflamatuvar sitokinler (TNF, IL-1, IL-6, IL-12, IFN vb.) ve bunlarla zıt etkileri olan anti-enflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13 vb) salgınır. Bu sitokinlerin ekspresyonunda bağlı oldukları genlerin intraselüler transkripsiyon faktörleri rol oynar. Bunlardan en önemlisi nükleer faktör kapp B'dir (NFkB) (Schlag ve Redl, 1996).

Periodontal enflamasyonda dişetine gelen nötrofiller disbiyotik mikrobiyotayı kontrol edememekte ve bağ dokuya geçişi takiben makrofaj, dentritik hücre ve T hücresi ile etkileşim gerçekleşmektedir. Bu hücrelerden proenflamatuvar mediyatörler (TNF, IL-1 vb.) salgınmakta ve enflamatuvar tepkiye katkıda bulunan ve şiddetlendiren yardımcı T hücre (Th) tiplerinin gelişimi düzenlemektedir. Nötrofillerden salgılanan matriks metalloproteinaz (MMP) ve reaktif oksijen türleri (ROS) ekstraselüler matriks moleküllerini yıkmaktadır. Aktive lenfositler (B ve T hücreleri, özellikle Th1 ve Th17) RANKL'a bağlı mekanizma yoluyla patolojik kemik rezorpsiyonunda önemli bir rol oynar. Aktive edilmiş nötrofiller RANKL'ı eksprese eder ve doğrudan osteoklast prekürsöründen (OCP) osteoklast (OCL) oluşumunu uyarabilmektedir. Anti-enflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13, IFN) osteoklastogenezi baskılayabilmektedir (Şekil 1) (Hajishengallis, 2014).

Periodontal hastalık, proenflamatuvar sitokinlerin salgınması ile meydana gelen lokal cevabın yanında sistemik enflamasyonu da uyarabilmektedir (Hotamisligil ve Spiegelman, 1994; Okada ve Murakami, 1998; Gabay ve ark., 1999; Hyvarinen ve ark., 2009)



Şekil 1. Periodontal enflamasyonun şematik gösterimi (Hajishengallis, 2014).

#### 4.2.2. Kronik periodontitis

Periodontal hastalıkların en yüksek prevalansa sahip tipi olarak kabul edilen kronik periodontitis, dişetinde mikrobiyal dental plak ve diğer lokal etkenlere bağlı olarak enflamasyon ile başlayan, ataşman ve kemik kaybı ile seyreden kronik iltihabi bir hastalıktır (APA, 2000). Çocuklarda ve gençlerde de görülebilmesine rağmen çoğunlukla yetişkinlerde ortaya çıkan kronik periodontitisin prevalansı ve şiddeti ilerleyen yaşla birlikte artar (Flemmig, 1999). Periodonsiyumdaki yıkım miktarı plak, diştaşı, dişle ilişkili ve iyatrojenik faktörler gibi lokal faktörlerin varlığı ile

doğru orantılıdır. Çoğunlukla yavaş ilerler fakat hızlı ilerleme gösterdiği periyotlar da bulunabilir.

Kronik periodontitisin mikrobiyal kompozisyonu çeşitlilik gösterir. Alınan plak örnekleri mikroskopik olarak incelendiğinde spiroketlerin baskın olduğu tespit edilmiştir (Listgarten ve Hellden, 1978). Etiyolojisine bakıldığında kronik periodontitiste en sık tespit edilen bakteri türleri şöyledir: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinomyces actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococcus micros*, *Treponema* ve *Eubacterium* türleri (Loesche, 1968; Flemmig, 1999). Hastalığın aktif olduğu bölgelerde *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum* seviyesi ataşman kaybının olmadığı inaktif bölgelere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Dzink ve ark., 1988).

Kronik periodontitis etiyolojisinde periodontal patojen mikroorganizmaların bulunmasına rağmen sistemik hastalıklar (Diabetes Mellitus, Human Immunodeficiency Virus enfeksiyonu vs.) ve çevresel faktörler (sigara, stres vs.) tarafından da modifiye edilebilir (Armitage, 1999).

Dişin destek dokularında gelişen enflamasyon kronik periodontitisin klinik özelliklerini meydana getirir. Bunlar dişetin renginde, kıvamında ve yüzey özelliklerinde değişiklik, spontan veya sondalamada kanama, periodontal cep varlığı, ataşman ve kemik kaybıdır. Bu klinik özelliklere ek olarak dişeti çekilmesi, dişeti büyümesi, furkasyon bölgelerinin açığa çıkması, artmış diş mobilitesi ve migrasyonda görülebilmektedir (Flemmig, 1999).

Kronik periodontitis ilerleyişı her bölgede eşit dağılım göstermez. Ağzın belli bölgelerinde uzun süre durağan seyrederken; furkasyon bölgeleri, malpoze dişler, interdental alanlar gibi plak kontrolünün zor olduğu bölgelerde daha hızlı ilerleyebilir (Lindhe ve ark., 1989).

### **4.3. Alzheimer Hastalığı ve Periodontal Hastalık İlişkisi**

Geriatric popülasyonda demansa ve doğal dentisyona sahip insan sayısı giderek artmaktadır (Delwel ve ark., 2018). Yaşın ilerlemesiyle birlikte demans görülme sıklığının (Skoog ve ark., 1993; Perkins ve ark., 1997; Cankurtaran ve Arıoğul,

2002) ve periodontal hastalık prevalans ve şiddetinin de arttığı gözlenmektedir (Flemmig, 1999). Bu durum demans olgularının %50-80'ini oluşturan Alzheimer hastalığı (Perkins ve ark., 1997; Cankurtaran ve Arıoğul, 2002) ve periodontal hastalıklar arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (Pazos ve ark., 2016).

#### **4.3.1. Alzheimer hastalığının periodontal hastalık üzerine etkileri**

Alzheimer hastalığı santral sinir sisteminin progresif nörodejeneratif bir hastalığıdır ve hastalığın ilerlemesiyle kişinin motor becerileri de etkilenir (Perkins ve ark., 1997; Cankurtaran ve Arıoğul, 2002). Alzheimer hastalığının seyri ilerledikçe motor fonksiyonların azalmasına bağlı oral hijyen bakımında azalmış beceri nedeniyle periodontal hastalıklar yaygın olabilir (Kamer ve ark., 2009). Ayrıca Alzheimer hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunan serum TNF- $\alpha$  ve antikör seviyeleri (Kamer ve ark., 2009) Alzheimer hastalarındaki kötü ağız hijyeni ile ilişkilendirilmiştir (Ship, 1992). Alzheimer hastalarının yaşlı kontrollerden daha kötü diş sağlığına sahip olduğunu ve hastalık şiddetlendikçe diş sağlığında kötüleştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Kamer ve ark., 2012; Martande ve ark., 2014). Yapılan çalışmalar Alzheimer hastalarının yüksek plak, gingival kanama, periodontitis skorlarına sahip olduğunu ve oral bakım için yardıma ihtiyacı bulunduğunu göstermektedir (Delwel ve ark., 2018).

#### **4.3.2. Periodontal enfeksiyonun Alzheimer hastalığı üzerine etkileri**

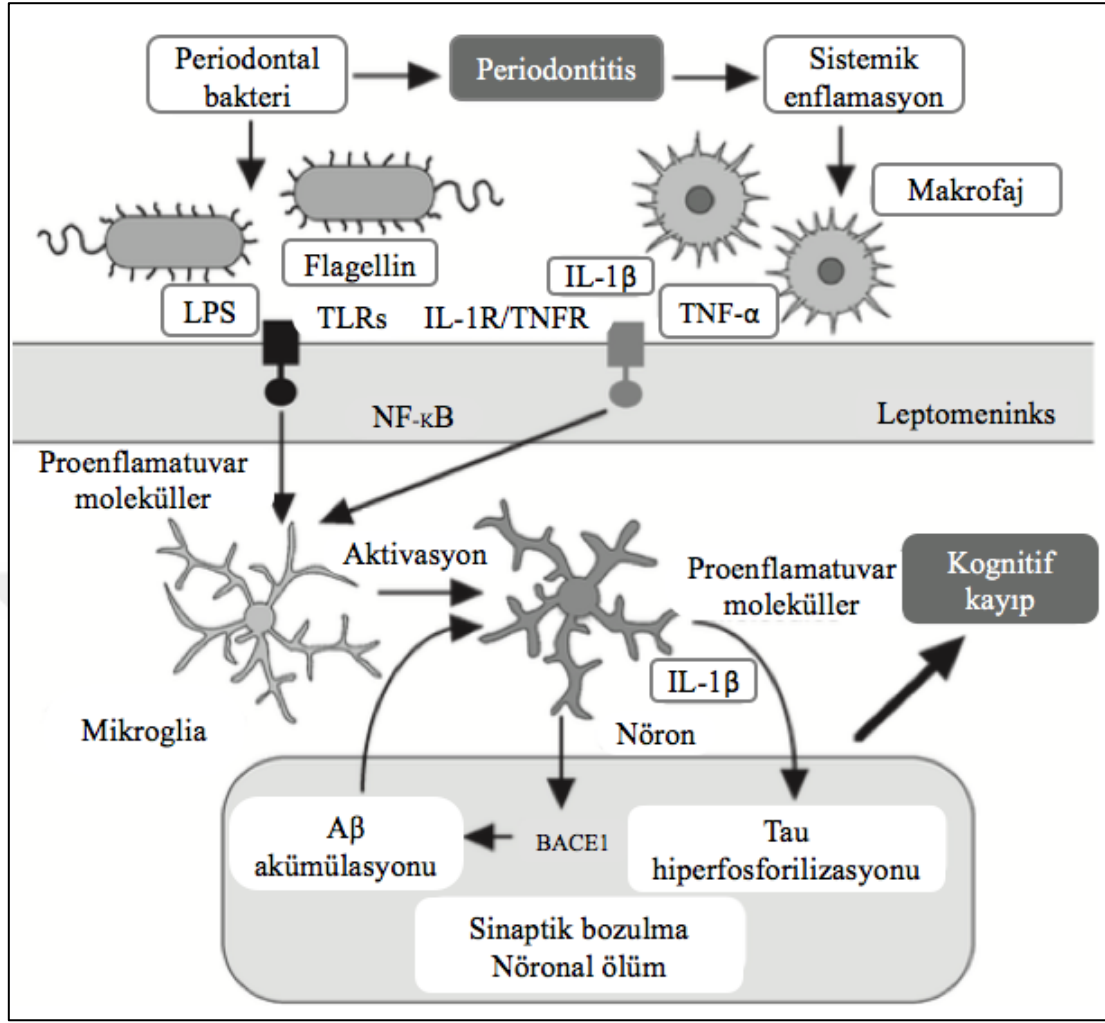
Periodontal hastalık genellikle yaşlılarda yaygındır ve Alzheimerlı bireylerde de hastalık ilerlerken oral hijyen bakımının yetersiz yapılması nedeniyle daha da yaygın olabilir (Ibbett ve ark., 2016). Sitokinler; lenfosit, monosit ve immün olmayan hücreler tarafından sentezlenebilen, hastalıkların fizyopatolojisinde etkili ve terapötik potansiyel taşımakta olan çok fonksiyonlu polipeptidlerdir. Hücre olgunlaşması, farklılaşması, iltihabi durum, bağışıklık ve doku onarımında rol alan sitokinler dokulara zarar verebilmekte ve hatta doku ölümüne sebep olabilmektedir (Fishman, 2008). Lökositlerce salgılanan birçok sitokin IL olarak adlandırılmaktadır (Waltenbaugh ve ark., 2008). Periodontitis varlığındaki periodontal enflamasyonla bağlantılı olarak lökosit ve monositler alana göç eder ve aktive olan makrofajlardan IL-1 $\beta$ , IL-6, -10, -12, -18, TNF- $\alpha$  gibi immün ve enflamatuvar cevaba ait

mediyatörler salınır (Carswell ve ark., 1975; Beuscher ve ark., 1992; Heinzl ve ark., 1994; Van Dyke ve Serhan, 2003).

Periodontitis ve kognitif kayıp arasındaki ilişkiye göre; kronik periodontitis süresince, makrofajlardan salgılanan IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve lipopolisakkarit (LPS) ve flagellin içeren periodontal bakteriyel komponent; leptomeninks üzerinde lokalize olan IL-1 reseptör (IL-1R)/TNF reseptör (TNFR) ve Toll benzeri reseptörleri (TLR) aktive eder. Bu faktörler beyinde mikroglia'yı aktif hale dönüştürür. Hücrel aktivasyondan sonra mikroglia (beyindeki makrofaj hücresi), BACE1 (beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1) ekspresyonunu ve aktivasyonunu artıran IL-1 $\beta$  gibi proenflamatuvar moleküller salgılar ve bu durum artmış A $\beta$  akümüasyonu ile sonuçlanır. Ayrıca aktive olan mikroglia'dan salgılanan IL-1 $\beta$ , tau hiperfosforilasyonu ile oluşan tangle formasyonunu hızlandırır. Alzheimer hastalığının bu patolojik özellikleri nöronal fonksiyonlara zarar verebilir ve kognitif kaybı kolaylaştırabilir (Şekil 2) (Wu ve Nakanishi, 2014).

Periodontal bakterilere karşı yükselen antikorlar artmış sistemik proenflamatuvar durumla ilişkilendirilir. Başka bir yerde yükselmiş serum proenflamatuvar sitokinler Alzheimer hastalığında kognitif gerilemenin artmış oranlarıyla ilişkilendirilmektedir (Ibbett ve ark., 2016). Sitokinlerin Alzheimer hastalığının nöroenflamasyonunda önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir (Alam ve ark., 2016). Çeşitli çalışmalar Alzheimerlı beyinin TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 gibi proenflamatuvar sitokinlere fazla ekspresyon gösterdiğini rapor etmiştir (Cacabelos ve ark., 1994; Sutinen ve ark., 2012; Kızılarlanoglu ve ark., 2015).

Kamer ve ark (Kamer ve ark., 2008) tarafından önerilen enflamatuvar modele göre, periodontal hastalığın sistemik enflamatuvar ürünleri indüklemesiyle beyin dokusunda Alzheimer'ın nöropatolojisine yol açan beta amiloid ve tau protein üretimi uyarılmaktadır. Watts ve ark. (Watts ve ark., 2008) benzer bir modelle periodontal enfeksiyonun enflamatuvar mekanizmalar üzerinden Alzheimer hastalığına sebep olabileceğini veya şiddetlendirebileceğini bildirmişlerdir



**Şekil 2.** Leptomeninks (araknoid mater-pia mater) aracılığıyla mikrogliaya periodontal bakteriyel enflamatuvar sinyallerin iletiminin şematik gösterimi (Wu ve Nakanishi, 2014).

#### 4.4. Vitamin D

Vitamin D seviyesi, sağlıklı bir yaşama sahip olmak ve bunu devam ettirebilmek için önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (Feron, 2005; Rush ve ark., 2013; Gezen-Ak ve ark., 2014). Omurgalıların vücudunda enzimler aracılığıyla üretilen ve steroid bir hormon olan vitamin D'nin, bulunduğu insan vücudunda üretildiği bilinmediğinden hatalı olarak vitamin ismi verilmiştir (Cekic ve ark., 2009). Vitaminin D'nin öncül maddesi olan 7-dehidrokolesterol; kolesterolden biyosentez edilir ve deride UV ışınların etkisi ile oluşan bir fotokimyasal reaksiyon sonucu kolekalsiferole dönüşür (Norman ve ark., 1982; Holick, 2007). Vitaminin

D'nin biyolojik olarak aktif formuna dönüşebilmesi için iki kez hidroksillenmesi gerekir (Issa ve ark., 1998). Vitamin D dolaşımında vitamin D bağlayıcı protein ile birlikte hareket etmektedir. Bu protein aracılığı ile öncelikle karaciğere ulaşır 25-hidroksilaz enzimi ile 25-dihidroksivitamin D'ye [25OHD<sub>3</sub>] dönüşür (Holick, 2007). Vitamin D'nin bu formu inaktif ve bu vitaminin seviyesinin ölçümü için en güvenilir parametredir çünkü yarı ömrü iki-üç hafta olduğundan hem diyetle alınımı hem de endojen yolla yapımı göstermektedir (Holick, 2007). Vitamin D aktif formuna dönüşmek üzere böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi ile 1,25-dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] dönüşür (Holick, 2007). Yarı ömrü dört-altı saat kadar kısa olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'nin dolaşımdaki düzeyi 25OHD<sub>3</sub>'ye kıyasla oldukça düşük olduğundan ölçüm parametresi olarak kullanılması uygun değildir (DeLuca ve Zierold, 1998).

#### **4.4.1. Vitamin D eksikliğinin Alzheimer hastalığı ile ilişkisi**

Bir hormon olan vitamin D etkilerini; nuklear hormon reseptörü olan ve merkezi sinir sisteminin pek çok bölgesinde yaygın olarak bulunan vitamin D reseptörü ile göstermektedir (Freedman ve ark., 1994; Issa ve ark., 1998). Vitamin D reseptörünün nörodejeneratif hastalıklardan etkilenen bölgelerde yaygın bir şekilde eksprese edildiği bilinmektedir (Garcion ve ark., 2002; Eyles ve ark., 2005; Cekic ve ark., 2009). Vitamin D'nin merkezi sinir sistemi üzerine olan etkileri arasında nörotrofik faktör üretimi, oksidatif stres mekanizmalarının düzenlenmesi, kalsiyum homeostazi, immün sistem fonksiyonları gibi önemli mekanizmaların düzenlenmesi bulunmaktadır (Bouillon ve ark., 1998; Garcion ve ark., 2002; F'eron ve ark., 2005; Cekic ve ark., 2009; Dursun ve ark., 2011; Gezen-Ak ve ark., 2011). Diğer taraftan vitamin D eksikliğinin prematur yaşlanmayı tetiklediği (Keisala ve ark., 2009), lateral ventriküllerin genişlemesine sebep olduğu, sinir büyüme faktörünün azalmasına, nöronal yapı ile ilişkili genlerin ekspresyonunun azalmasına, beyin gelişiminin bozulmasına ve bu sebeple yetişkin bireyin beyininde de değişikliklere sebep olduğuna dair çalışmalar vardır (F'eron ve ark., 2005). Az sayıda olmalarına karşın insan çalışmaları da düşük 25OHD<sub>3</sub> seviyelerinin duygu durum bozuklukları, demans, hafif kognitif bozukluk, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve kognitif gerileme ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (Wilkins ve ark., 2006; Cherniack ve ark., 2008; Evatt ve ark., 2008; Oudshoorn ve ark., 2008; Annweiler ve ark., 2012;



Annweiler ve ark., 2012). Alzheimer hastalığı ile ilişkili hücre kültürü deneyleri ve hayvan çalışmalarında vitamin D uygulamasının belirgin faydaları gösterilmiştir. Bu faydalı etkiler arasında voltaj duyarlı kalsiyum kanalları ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz aracılı amiloid beta toksisitesinin önlenmesi, amlioid plak sayısında ve amiloid beta peptidi miktarında azalma yer almaktadır (Dursun ve ark., 2011; Gezen-Ak ve ark., 2011; Yu ve ark., 2011; Dursun ve ark., 2013; Dursun ve ark., 2013; Gezen-Ak ve ark., 2013). Ayrıca 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> uygulamasının amiloid beta fagositozunu ve temizlenmesini, beyinden kana atılımını uyardığı bildirilmiştir (Masoumi ve ark., 2009; Fiala ve Mizwicki, 2011; Ito ve ark., 2011; Mizwicki ve ark., 2011; Briones ve Darwish, 2012). Yüksek vitamin D alımının nörodejenerasyonu önleyebildiği ortaya konmuştur (Fiala ve Mizwicki, 2011). Bunlara ek olarak vitamin D ile memantin kombine edildiği bir tedavi protokolü ile Alzheimer hastalarının MMSE skorlarının ortalama dört puan arttırıldığı rapor edilmiştir (Annweiler ve ark., 2012). Alzheimer patolojisinde önemli bir yere sahip olan amiloid betanın Vitamin D reseptörünü de baskılayan bir nörodejenerasyon mekanizmasını tetiklediği ve bunun sonucunda oluşan toksik değişikliklerin vitamin D uygulamasıyla normale döndüğü gösterilmiştir (Dursun ve ark., 2011).

Lipitlerin (kolesterol vb.) taşınmasında plazma lipoproteinlerinin bir parçası gibi fonksiyon gören ApoE, sporadik Alzheimer hastalığı için en önemli genetik risk faktörüdür (Huang ve Mahley, 2014; Kim ve ark., 2014; Dursun ve ark., 2016). D vitamini yıkılan kolesterol omurgasından oluşan sekosteroid bir hormondur (Dursun ve ark., 2016; Giudetti ve ark., 2016). Son çalışmalar bu iki molekül arasında evrimsel bir bağlantı varlığını göstermektedir. ApoE $\epsilon$ 4 taşımayan geç başlangıçlı Alzheimer hastalarının düşük serum 25OHD<sub>3</sub> seviyelerine sahip olduğu ve bu hastalarda  $\epsilon$ 4 taşıyanlara göre vitamin D eksikliğinde riskin daha fazla bulunduğu gösterilmiştir (Dursun ve ark., 2016).

#### **4.4.2. Vitamin D eksikliğinin periodontal hastalık ile ilişkisi**

Vitamin D pek çok hedef hücrede, hücre proliferasyonu ve hücre farklılaşması gibi biyolojik etki gösteren role sahiptir (Bouillon ve ark., 1995). Özellikle kas-iskelet sistemi sağlığında kalsiyum emilimi ve kemik-mineral dengesi üzerinde regülatör görevi görür (Beuscher ve ark., 1992; Bouillon ve ark., 1995). Steroid bir

hormon olan vitamin D'nin aktif formu 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, çekirdek reseptör gen ailesinin üyesi vitamin D reseptörüne bağlanarak biyolojik etkisini gösterir (DeLuca ve Zierold, 1998). Vitamin D reseptörü; kemik metabolizması, immün cevabın modülasyonu ve hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının düzenlenmesi gibi çeşitli biyolojik süreçlerle ilişkilidir (Uitterlinden ve ark., 2004). Birçok çalışma vitamin D reseptörünün kemik mineral yoğunluğunu, kemiğin yeniden yapılanmasını ve kemik kaybını etkilediğini gösteren gen polimorfizmlerini tespit etmiştir (Cooper ve Umbach, 1996; Gong ve ark., 1999; Thakkestian ve ark., 2004). Vitamin D reseptör geninin restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi, farklı popülasyonlarda periodontitis ile ilişkilendirilmiştir (Tachi ve ark., 2003; de Brito Junior ve ark., 2004). Ayrıca periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (Antonoglou ve ark., 2015) ve 25OHD<sub>3</sub> (Abreu ve ark., 2016) seviyesi tespit edilmiştir.

#### **4.5. İnterlökin 10**

IL-10, proenflamatuvar immün yanıtlar ve enflamasyon dahil olmak üzere immünolojik süreçlere aracılık eden bir anti-enflamatuvar sitokindir (Ouyang ve ark., 2011). Hem IL-10'un aşırı ekspresyonu hem de eksikliği, otoimmün ve enflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. IL-10'un ana kaynağı makrofajlardır, ancak bazı T hücre alt kümeleri, monositler ve B hücrelerinin de IL-10 ürettiği bilinmektedir (Passoja ve ark., 2010).

##### **4.5.1. İnterlökin 10 ve Alzheimer hastalığı ilişkisi**

Fare modelinde artmış IL-10 uyarısı bilişsel gerilemeye katkıda bulunan mikroglyal A $\beta$  fagositozunda bozulma ile ilişkili bulunmuştur (Chakrabarty ve ark., 2015). Alzheimerlı hastalarda yapılan bir çalışmada serum IL-10 seviyesi ile serebrospinal sıvıdaki A $\beta$ 42 birikimi arasında pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (D'Anna ve ark., 2017). Daha önceki çalışmalar, Alzheimer hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla beyin omurilik sıvısı ve kan örneklerinde artmış IL-10 seviyesi tespit etmiştir (Angelopoulos ve ark., 2008; Loewenbrueck ve ark., 2010; Doecke ve ark., 2012). Serum IL-10 düzeyleri Alzheimer hastalarında kognitif azalma ve kortikal atrofi ile ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak IL-10 hastalık

progresyonunun potansiyel bir göstergesi olarak kabul edilsede (Leung ve ark., 2013) bugün halen IL-10'un Alzheimer hastalığının patogenezindeki rolü tartışılmaktadır. Literatürde Alzheimer hastalarının tükürük IL-10 seviyelerine dair yapılan bir çalışmaya rastlanamamıştır.

#### **4.5.2. İnterlökin 10 ve periodontal hastalık ilişkisi**

IL-10 pro-enflamatuvar sitokinlerin sentezini ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eden etkili bir anti-enflamatuvar mediyatördür (de Waal Malefyt ve ark., 1991). Cutler ve ark. (Cutler ve ark., 2000), klinik parametrelerdeki iyileşmenin proenflamatuvar sitokinlerde azalma ve IL-10 seviyelerinde artış ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, düşük miktarlarda IL-10'un hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabileceği, gingivitisten periodontitise geçişi hızlandırabileceği ve periodontal hastalığın kontrolünde temel öneme sahip olabileceği öne sürülmüştür (Yamamoto ve ark., 1997).

Serum ve dişeti oluğu sıvısı IL-10 seviyesinin periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük (Bozkurt ve ark., 2006; Passoja ve ark., 2010; Acharya ve ark., 2015) ve serumda daha yüksek bulunduğu bir çalışma mevcuttur (Górska ve ark., 2003). Dişeti doku örneklerindeki proenflamatuvar-anti-enflamatuvar sitokin oranının yükselmesiyle periodontal yıkımın klinik belirteçlerinin arttığı bildirilmiştir (Górska ve ark., 2003). Ayrıca periodontitisli bireylerde tükürük IL-10 seviyesi ile ataşman kaybı ve sondalamada kanama arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (Teles ve ark., 2009).

#### **4.6. İnterlökin 18**

IL-18, IL-1 süperailisinin proenflamatuvar sitokinidir ve interferon gama indükleyici faktör olarak tanımlanır (Nakanishi ve ark., 2001). IL-18, biyolojik açıdan inaktif bir prekürsör olarak hücre içinde sentezlenir (Ushio ve ark., 1996) ve kaspaz-1 ile aktif IL-18 molekülüne ayrılması gereken 18-kDa inaktif form olarak salgılanır (Dinarello, 1999). Bu süreç, TLR'nin lipo-polisakkarid ile aktive edilmesinden sonra ortaya çıkabilir (Nakanishi ve ark., 2001).

#### **4.6.1. İnterlökin 18 ve Alzheimer hastalığı ilişkisi**

IL-18 ekspresyon artışının, muhtemelen beyinde de, enflamasyonun zararlı kısır döngüsüne yol açabileceği belirtilmektedir (Kim ve ark., 2000). IL-18, esas olarak aktif mikroglia tarafından, ayrıca merkezi sinir sisteminde astrositler ve ependimal hücreler tarafından üretilir (Conti ve ark., 1999; Sugama ve ark., 2002). IL-18 nöronlarda da saptanabilir (Sugama ve ark., 2002; Ojala ve ark., 2008). Farklı sürelerle IL-18 maruziyetine bırakılan nöroblastoma hücrelerinde IL-18'in amiloid prekürsör protein üretimini artırabileceği ve BACE1 ekspresyonunu indükleyerek A $\beta$ 'e olan amiloidojenik işlemi artırabileceği bildirilmiştir (Sutinen ve ark., 2012). Alzheimer hastalarında IL-18 üretimi ile bilişsel gerileme arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (Bossu ve ark., 2008). Alzheimer hastalığına sahip bireylerde vasküler demanslı ve demans bulunmayan bireylere kıyasla daha yüksek serum IL-18 konsantrasyonu rapor edilmiştir (Malaguarnera ve ark., 2006; Chen ve ark., 2014; Demirci ve ark., 2017). Literatürde Alzheimer hastalarının tükürük IL-18 seviyelerine dair yapılan bir çalışmaya rastlanamamıştır

#### **4.6.2. İnterlökin 18 ve periodontal hastalık ilişkisi**

IL-18, makrofaj-monosit ve epitel hücrelerinden salgılanır ve periodontal hastalığıda içeren çeşitli kronik hastalıklarda upregüle edilir (Johnson ve Serio, 2005). IL-18'in periodontitisi olan bireylerde dişeti oluğu sıvısı ve diş eti doku örneklerinde sağlıklı bireylere göre artmış düzeylerinin bildirilmesi nedeniyle periodontal hastalık ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Johnson ve Serio, 2005; Orozco ve ark., 2006; Figueredo ve ark., 2008). Serum IL-18 seviyesinin periodontitisli bireylerde saptanamadığı veya çok düşük seviyelerde bulunduğu bildirilmiştir (Orozco ve ark., 2006). Ayrıca periodontitisli bireylerin serum ve tükürük IL-18 seviyelerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı bir çalışmada serum IL-18 seviyesi iki grup arasında benzer bulunurken, tükürük IL-18 seviyesi periodontitisli bireylerde daha yüksek bulunmuştur (Ozcaka ve ark., 2011).

#### **4.7. Rezistin**

Rezistin 2001 yılında keşfedilmiş olup yağ dokusuna özel bir hormon olarak tanımlanmıştır (Steppan ve ark., 2001). Son zamanlarda enflamasyonda ve diğer

sitokinlerin düzenlenmesinde yer aldığı düşünölen rezistin adipositlerden salgılanan bir çeşit adipokindir (Filkova ve ark., 2009). Monosit ve makrofajlar rezistin ekspresyonunun primer hücreleridir (Patel ve ark., 2003). Bununla birlikte bazı proenflamatuvar sitokinler ve bakterilerin lipopolisakkarit endotoksini rezistin salgılanmasını uyarabilir (Pang ve Le, 2006). Ayrıca çeşitli hastalıklarda (kronik böbrek hastalığı, ateroskleroz) rezistin seviyelerinde C reaktif protein (CRP) seviyeleriyle pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (Reilly ve ark., 2005; Axelsson ve ark., 2006).

#### **4.7.1. Rezistin ve Alzheimer hastalığı ilişkisi**

Alzheimer hastalığına sahip bireylerin serum rezistin seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Kizilarlanoglu ve ark., 2015; Demirci ve ark., 2017). Alzheimer hastalarının serebrospinal sıvılarındaki rezistin seviyesi, rezistin makrofaj belirteci olarak kabul edilmesi ve mikroglyal aktivasyon ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca rezistin A $\beta$ 42 ile birlikte Alzheimer hastalığı ile açıkça ilişkili bulunmuştur (Hu ve ark., 2010). Literatürde Alzheimer hastalarının tükürük rezistin seviyelerine dair yapılan bir çalışmaya rastlanamamıştır

#### **4.7.2. Rezistin ve periodontal hastalık ilişkisi**

Enflamasyonda yükselen TNF  $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$  gibi proenflamatuvar sitokinler makrofajlardan rezistin salınımını artırmaktadır (Kaser ve ark., 2003). Rezistin enflamasyonla ilgili hastalıklardaki rolü düşünölerek yapılan çalışmalarda periodontitisli bireylerdeki serum rezistin seviyesinin periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Furugen ve ark., 2008; Saito ve ark., 2008; Patel ve Raju, 2014). Serum rezistin seviyesinin periodontitisli ve sağlıklı bireylerde benzer olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Devanoorkar ve ark., 2012; Sete ve ark., 2015). Dişeti oluğu sıvısı rezistin seviyesi periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (Gokhale ve ark., 2014). Ayrıca tükürük rezistin seviyesinin de periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Rezaei Esfahrood ve ark., 2018). Serum ve tükürük rezistin seviyelerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmada,

periodontitisli bireylerin serum rezistin seviyesi sağlıklı kontrollerle benzer bulunurken tükürük rezistin seviyesi daha yüksek bulunmuştur (Kalkan, 2017).



## 5. GEREÇ ve YÖNTEM

### 5.1. Hasta Seçimi

Çalışmanın ilk aşamasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda ve Nörolojik Bilimler Enstitüsü'nde Ekim 2017–Ekim 2018 tarihleri arasında hafif/orta evre Alzheimer hastalığı teşhisi konulup Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na yönlendirilen 60 hastanın tüm ağız bulguları ve periodontal durumları değerlendirildi (Eke ve ark., 2012). Çalışmanın ikinci aşamasına Alzheimer hastalarından

- sistemik hastalığı bulunmayan
- sigara kullanmayan
- son 6 ayda periodontal tedavi görmeyen
- son 6 ayda antibiyotik kullanmayan
- düzenli antiinflamatuvar ve kortikosteroid kullanmayan
- $\geq 6$  dişi olan
- en az K.A.K.  $\geq 4$  mm olan  $\geq 2$  interproksimal bölge (aynı dişte olmamalı) veya S.D.  $\geq 5$  mm olan  $\geq 2$  interproksimal bölge (aynı dişte olmamalı) olan

hastalar (N=43) dahil edildi. Benzer yaş ve kriterlere sahip sistemik sağlıklı (N=40) kontrol grubu hastaları Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı'na Mayıs 2018 – Eylül 2018 tarihleri arasında başvuran hastalar arasından seçildi.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na ve Nörolojik Bilimler Enstitüsü'ne başvuran hastalara Alzheimer hastalığı tanı ve değerlendirmesi için bilişsel test olarak MMSE uygulandı. Çalışma MMSE testinde 18 ve 23 arası skora sahip olan ve Alzheimer haricinde herhangi bir nörolojik problemi bulunmayan Alzheimer hastalarından, kontrol grubu ise MMSE testinde 24 ve 30 arası skora sahip olan hastalardan oluşturuldu.

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunuldu ve 07.04.2017 tarih ve 09.2017.317 numaralı protokol kodu ile onaylandı (Ek 1).

## 5.2. Çalışma Grupları

Gruplar Alzheimer hastalığına sahip ve nörolojik olarak sağlıklı bireylerden oluşmak üzere aşağıdaki gibi sınıflandırıldı:

- Tüm Alzheimer hastaları (N=60)
  - $\geq 6$  dişi ve periodontitisi olan Alzheimer hastaları (N=43)
  - $\geq 6$  dişi ve periodontitisi olan kontrol grubu hastaları (N=40)

## 5.3. Çalışma Planı

Araştırmanın çalışma planı Alzheimer ve kontrol grubu hastaları için Şekil 3'de gösterilmektedir. Alzheimer ve kontrol grubu hastalarına herhangi bir işlem yapılmadan önce çalışmanın amacı ve içeriği hakkında sözlü ve yazılı bilgi verildi. Çalışmayla ilgili olarak hazırlanmış bilgilendirilmiş onam formu (Ek 2) hastaya veya yakınına verilerek açıklamalar yapıldı. Gönüllü olur formu hastaya veya yakınına imzalatıldı (Ek 3). Tüm hastalar için MMSE (Ek 4) seviyesi tespit edildikten sonra sistemik ve dental hikayeler not edildi (Ek 5). Ağız içi muayenenin ardından panoramik radyografiler alındı. Devamında ağız içi fotoğraflar çekildi. Klinik periodontal parametre ve ölçümler alındı (Ek 6) ve GOHAI (Ek 7) uygulandı. Kan ve tükürük örnekleri toplandı, tükürük akış hızı kaydedildi.

Araştırma kapsamındaki bu değerlendirmelerden sonra çalışma kapsamı dışında tüm hastalara Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğinde diş fırçası diş ipi/arayüz fırçası kullanımını içeren ağız hijyeni eğitimi verildi. Periodontal hastalığa sahip bireylere diş ve kök yüzeyi temizliğini içeren başlangıç periodontal tedavi yapıldı. İleri tedavi ihtiyacı olan hastalarda bu işlemlere ilave olarak cerrahi periodontal tedavi uygulandı.



**-3. gün**

Bilişsel durumun değerlendirilmesi (MMSE)

(Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı,  
Nörolojik Bilimler Enstitüsü)

+

**0. gün**

Sistemik ve dental anamnezlerin alınması  
Ağız içi muayene ve panoramik röntgen alınması

+

Periodontal değerlendirmenin yapılması  
(Diş sayısı, Pİ, Gİ, SD, SK, KAK)

+

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi (GOHAI)

+

Kan ve tükürük örneklerinin alınması

**Şekil 3.** Çalışma planı

#### 5.4. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi

MMSE testi demans taraması için en çok kullanılan, Folstein tarafından 1975’de geliştirilen bir testtir (Folstein ve ark., 1975). Bu test toplamda 11 sorudan oluşmakta ve 30 puan üzerinden değerlendirme yapılmaktadır. Hastanın aldığı puana göre 24-30 puan arası normal, 18-23 puan arası hafif/orta demans, 17 puan ve altı ciddi demans olarak kabul edilmektedir (Ek 4). Türk toplumunda ideal eşik değer 23/24 seçilmiş ve hafif demans tanısında geçerli ve güvenli bulunmuştur (Güngen ve ark., 2002). Bu testin kolay ve hızlı uygulanabilir oluşu en büyük avantajıdır.

#### 5.5. Klinik İndeks, Ölçüm ve Testler

Periodontal hastalık varlığı ve şiddeti Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri-Amerikan Periodontoloji Akademisi (HKÖM-APA) çalışma grubunun 2012 yılında belirlediği kriterlere göre (Eke ve ark., 2012) ağız aynası ve 0,5 mm çapında 15 mm boyunda periodontal sond<sup>1</sup> kullanılarak değerlendirildi.

Periodontitis yok: Hafif, orta dereceli veya şiddetli periodontitis bulgusu yok.

Hafif periodontitis: K.A.K.  $\geq 3$  mm olan  $\geq 2$  interproksimal bölge ve S.D.  $\geq 4$  mm olan  $\geq 2$  interproksimal bölge (aynı dişte olmamalı) veya S.D.  $\geq 5$  mm olan 1 bölge var.

Orta dereceli periodontitis: K.A.K.  $\geq 4$  mm olan  $\geq 2$  interproksimal bölge (aynı dişte olmamalı) veya S.D.  $\geq 5$  mm olan  $\geq 2$  interproksimal bölge (aynı dişte olmamalı) var.

Şiddetli periodontitis: K.A.K.  $\geq 6$  mm olan  $\geq 2$  interproksimal bölge (aynı dişte olmamalı) ve S.D.  $\geq 5$  mm olan  $\geq 1$  interproksimal bölge var.

##### 5.5.1. Plak indeksi

Silness ve Loe (Silness ve Loe, 1964) tarafından geliştirilen bu indeks ile mikrobiyal dental plak, göz ve periodontal sond yardımıyla değerlendirildi. Bu indeks sistemine göre;

0-Diş yüzeyinde gingival alanda MDP yok

1-Gözle görülebilen MDP yok ama dişeti oluşu girişi boyunca sond gezdirildiğinde sondun ucunda plak var

2-Diş yüzeyinde gingival alanda gözle görülebilen ince veya orta kalınlıkta MDP var

---

<sup>1</sup> University of North Carolina PCPUNC15, Hu-Friedy Ins. Co., ABD

3-Diş yzeyinde gingival alanda ve interdental bölgede gözle görülebilen kalın MDP tabakası var olarak değerlendirildi.

### **5.5.2. Gingival indeks**

Le ve Silness (Loe ve Silness, 1963) tarafından geliştirilen bu indeks ile dişetin iltihabi durumu değerlendirildi. Bu indeks sistemine göre;

0-Sağlıklı dişeti

1-Hafif iltihap: Dişetinde hafif renk değişikliği, dem var, sondalamada kanama yok

2-Orta dereceli iltihap: Dişetinde kırmızılık, dem, parlaklık var, sondalamada kanama mevcut

3-şiddetli iltihap: Dişetinde belirgin kırmızılık, dem, parlaklık, ülserasyon var, spontan kanama eğilimi mevcut olarak değerlendirildi.

### **5.5.3. Sondalama derinliği**

Her bir diş için 6 noktasından (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual, distolingual) lum yapıldı, periodontal sond cebin tabanına kadar yerleştirilip cep tabanı ile serbest dişeti kenarı arasındaki mesafe ölçüldü.

### **5.5.4. Klinik ataşman kaybı**

Her bir diş için 6 noktasından lum yapıldı ve mine-sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafe ölçüldü.

### **5.5.5. Sondalamada kanama**

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

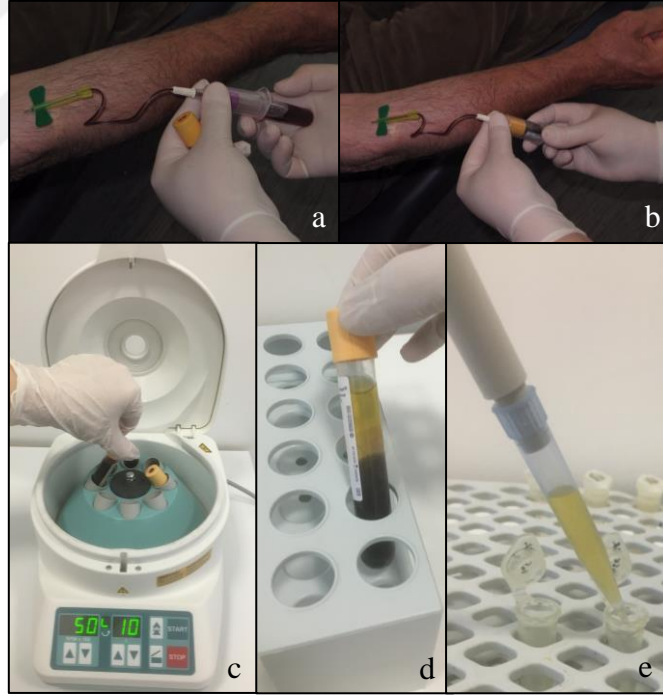
## **5.6. Geriatrik Ağız Sağlığı Değerlendirme İndeksi**

Geriatric popülasyonda ağız sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek için 1990 yılında geliştirilen GOHAI indeksi 12 öğe ve 4 ana bölümden oluşmakta

ve toplam GOHAI skoru 12 ile 60 arasında değişmektedir (Atchison ve Dolan, 1990). Türkiye’de 65 yaş ve üstü bireylerde yapılan çalışma ile geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (Ergul ve Akar, 2008). Katılımcılar her 12 öğe için geçen 3 ay içerisindeki deneyimlerini yanıtladılar (Ek 7).

### 5.7. Kan Örneklerinin Toplanması

Belirtilen tanı kriterlerine göre teşhisleri konulan hastaların sağ veya sol antekubital bölgelerinden vakumlu kelebek set<sup>1</sup> yardımıyla DNA izolasyonu için vakumlu K2 EDTA’lı tüplere<sup>2</sup> (Resim 1a) alınan 4mL kan -20°C’de saklandı. Jelli serum separatör tüplere<sup>3</sup> (Resim 1b) alınan 8 mL’lik kan vitamin D (25OHD<sub>3</sub>), IL-10, IL-18 ve rezistin seviyeleri için 5000 rpm’de 10 dk santrifüj edildi (Resim 1c) Ayrılan serum örnekleri (Resim 1d) mikro pipet yardımıyla steril eppendorf tüplere<sup>4</sup> (Resim 1e) konuldu ve analiz gününe kadar -80°C’de muhafaza edildi.



**Resim 1a. ve b.** Kan alma işlemi **c.** Santrifüj öncesi **d.** Santrifüj sonrası serumun elde edilmesi **e.** Serumun propilen tüpe aktarılması

<sup>1</sup> BD Vacutainer Safety-Lok Blood Collection Set, ABD

<sup>2</sup> BD Vacutainer K2 EDTA 4 mL, ABD

<sup>3</sup> BD Vacutainer SST™ II Advance 8,5 mL, ABD

<sup>4</sup> Axygen Snaplock Microcentrifuge Tubes 1,5 mL, ABD

## 5.8. Tükürük Örneklerinin Toplanması

Tükürük örnekleri hastalardan sabah saatlerinde toplandı. Örnekler toplanırken dik oturtulan hastanın tükürüğünü 5 dk boyunca ağız boşluğunda biriktirmesi ve başını öne eğerek yaklaşık 2,0-5,0 mL tükürüğü doğrudan ve yavaş bir şekilde cam behere aktarması istendi (Resim 2). Toplanan tükürük mikro pipet yardımıyla steril eppendorf tüplere aktarıldı. Elde edilen tükürük miktarı mL/dk olarak hesaplandı ve tükürük akış hızı  $>0,25$  mL/dk normal,  $0,1-0,25$  mL/dk düşük,  $<0,1$  mL/dk çok düşük kabul edildi (Kavanagh ve Svehla, 1998). Tüm tükürük örnekleri kullanılabildiği kadar

$-80^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi. Hastaların kullandığı literatürde ağız kuruluşuna sebep olduğu kabul edilen trisiklik antidepressan, serotonin reuptake inhibitörü, antipsikotik, lityum, omeprazol, oksibutinin, dizopiramid, diüretik ve antihipertansif ilaç sayısı kaydedildi (Nagler, 2004; Moore ve Guggenheimer, 2008).



**Resim 2.** Tükürüğün cam beherde toplanması

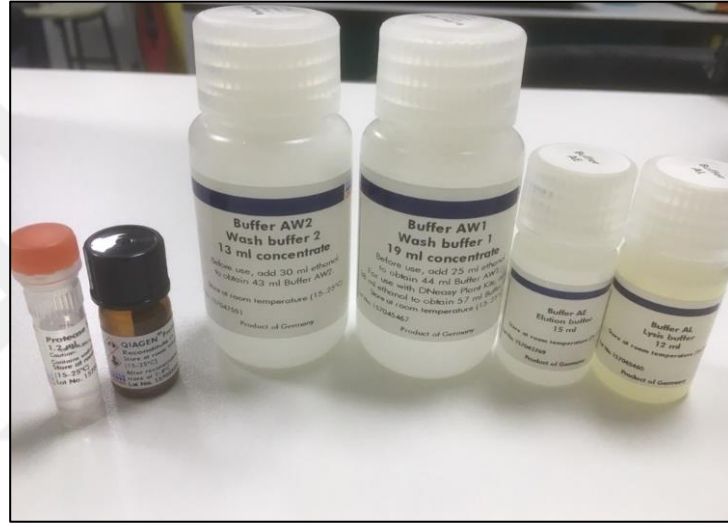
## 5.9. Biyokimyasal İşlemler

Serum örneklerinde ApoE genotiplemesi gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR), vitamin D ( $25\text{OHD}_3$ ) seviyeleri kemiluminesans immunoassay (CLIA) yöntemi, serum ve tükürük örneklerinde IL-10, IL-18, rezistin

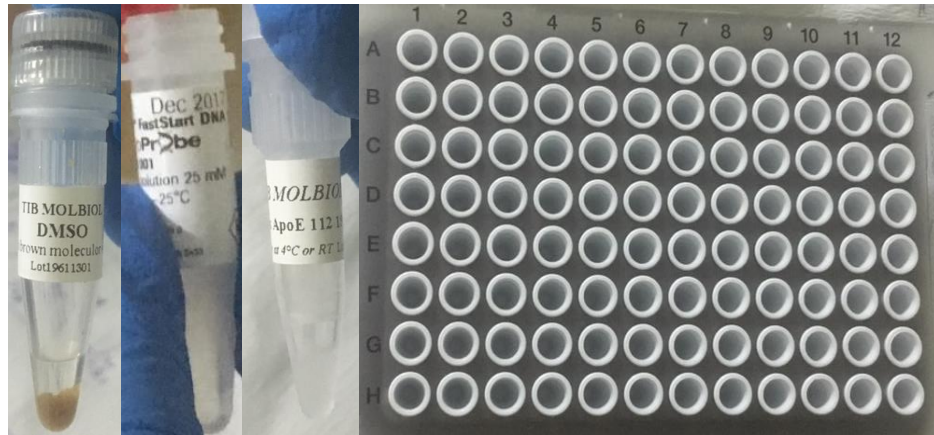
seviyeleri ise ELISA tekniği kullanılarak İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Temel Bilimler Bölümü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda tespit edildi.

### 5.9.1. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile apolipoproteinE genotiplerinin belirlenmesi

Vakumlu steril K3-EDTA'lı tüplere alınan ve -20°C'de saklanan periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu QIAamp® DNA Mini Kit<sup>1</sup> izolasyon kiti (Resim 3) kullanılarak, ApoE genotiplenmesi ise LightMix® Kit ApoE C112R R158C<sup>2</sup> (Resim 4) kullanılarak gerçekleştirildi.



Resim 3. QIAamp® DNA Mini Kit



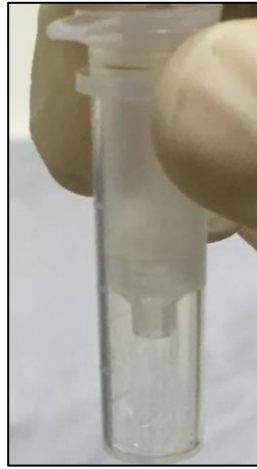
Resim 4. LightMix® Kit ApoE C112R R158C

<sup>1</sup> QIAamp® DNA Mini Kit, QIAGEN, Hilden, Germany

<sup>2</sup> LightMix® Kit ApoE C112R R158C, TibMolBiol, Berlin, Germany

### 5.9.1.1. DNA izolasyonu

Serum örneklerinden DNA izolasyonu için 1,5 mL'lik eppendorf tüpünün içine 20 µl QIAGEN Protease (Proteinase K) pipetlendi, ardından 200 µl örnek eklendi. Örneklerin üstüne 200 µl Buffer AL eklenip 15 saniye vorteks ile karıştırıldı. Örnekler 56°C'de 10 dakika inkübe edildi. 1,5 mL'lik tüp, cidarda kalan sıvıları aşağıda toplamak üzere santrifüj edildi. Örnekler üzerine 200 µl etanol (%96-100) eklenip 15 saniye vorteks ile karıştırıldı. Vorteksten sonra tüp, cidarda kalan sıvıları aşağıda toplamak üzere santrifüj edildi. Elde edilen karışım 2 mL'lik toplama tüpüne yerleştirilen QIAamp Mini spin kolonun (Resim 5) içine kenarlarını ıslatmadan konuldu ve kapağı kapatılıp 6000 g'de (8000 rpm) 1 dakika santrifüj edildi. Santrifüjden sonra QIAamp Mini spin kolon temiz bir 2 mL'lik toplama tüpüne yerleştirildi. QIAamp Mini spin kolonun kapağı açılıp kenarları ıslatılmadan 500 µl Buffer AW1 eklendi ve kapağı kapatılıp 6000 g'de (8000 rpm) 1 dakika santrifüj edildi. Santrifüjlemeden sonra QIAamp Mini spin kolon temiz bir 2 mL'lik toplama tüpüne yerleştirildi. QIAamp Mini spin kolonun kapağı açılıp kenarları ıslatılmadan 500 µl Buffer AW2 eklendi ve kapağı kapatılıp en yüksek hızda (20.000 x g/14.000 rpm) 3 dakika santrifüj edildi. QIAamp Mini spin kolon temiz bir 2 mL'lik toplama tüpüne yerleştirildi ve en yüksek hızda 1 dakika santrifüj edildi. QIAamp Mini spin kolon temiz bir 1.5 mL'lik toplama tüpüne yerleştirildi. QIAamp Mini spin kolonun kapağı açılıp 100 µl Buffer AE eklendi. Oda sıcaklığında (15-25°C) 5 dakika inkübe edildi ve 6000 g'de (8000 rpm) 1 dakika santrifüj edildikten sonra spin kolon atıldı. İzolasyon sonucu elde edilen DNA'lar -20 °C de muhafaza edildi.



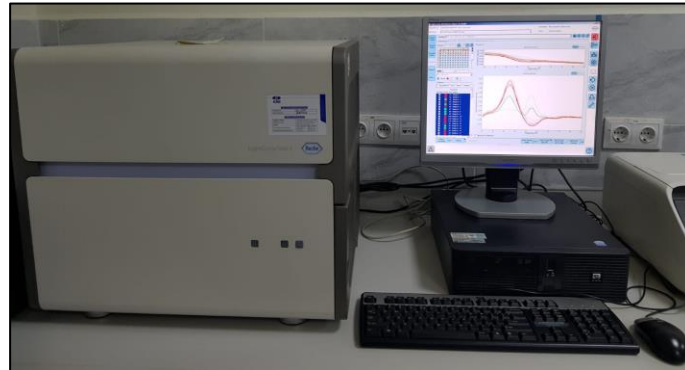
**Resim 5.** Spin kolon ve toplama tüpü

### 5.9.1.2. ApoE genotiplerinin belirlenmesi

RT-PZR reaksiyon karışımını hazırlamak için tüm solüsyonlar içeriklerinin tamamı karışıncaya kadar buz üzerinde çözündürüldü ve kısa bir süre santrifüjlendikten sonra mikropipet yardımıyla karıştırıldı. Liyofize primer ve prob karışımı içeren tüp kısa bir süre santrifüjlendikten sonra tüpün içerisine 66 µl dH<sub>2</sub>O eklendi. Kısa bir süre vorteksle karıştırıldıktan sonra santrifüjlenerek tüm sıvı tüpün dibine toplandı. Steril 1,5 mL'lik eppendorf tüpüne reaksiyon karışımları Tablo 1'de gösterildiği gibi konuldu. Karışım mikropipet ile karıştırılıp kısa bir süre santrifüflendi ve tüm sıvı tüpün dibine toplandı. 96 kuyulu plakanın her bir kuyusuna 15 µl reaksiyon karışımı konduktan sonra üzerine 5 µl kalıp (total genomik) DNA eklendi. 96 kuyulu plakanın yüzeyi yapışkan bant ile kaplanıp kısa bir süre santrifüjlendikten sonra LightCycler® 480 II cihazına<sup>1</sup> (Resim 6) yerleştirildi.

**Tablo 1.** ApoE geni için kullanılan reaksiyon karışım

Reaksiyon Bileşeni	Hacim
dH <sub>2</sub> O	6,2 µl x 96
Mg <sup>+2</sup>	1,6 µl x 96
DMSO (Dimetil sülfoksit)	1,2 µl x 96
FastStart DNA Master	2,0 µl x 96
Primer Prob Karışımı	4,0 µl x 96



**Resim 6.** LightCycler® 480 II cihazı

<sup>1</sup> LightCycler® 480 II, Roche, Mannheim, Germany



ApoE genine ait genotipleri belirlerken kullanılan 112C ve 158R bölgelerine özgü problemlerle işaretlenmesi sonucu oluşan erime noktaları  $\epsilon 2/\epsilon 2$  genotipi için 45°C-51°C,  $\epsilon 2/\epsilon 3$  genotipi için 45°C-51/61°C,  $\epsilon 2/\epsilon 4$  genotipi için 45/56°C-51/61°C,  $\epsilon 3/\epsilon 3$  genotipi için 45°C-61°C,  $\epsilon 3/\epsilon 4$  genotipi için 45/56°C-61°C ve  $\epsilon 4/\epsilon 4$  genotipi için 56°C-61°C olarak alındı.

### 5.9.2. Kemiluminesans immunoassay yöntemi ile vitamin D seviyesinin belirlenmesi

Serum vitamin D (25OHD<sub>3</sub>) seviyeleri kemiluminesans immunoassay metodu ile Liaison® 25OH Vitamin D Total Assay kiti<sup>1</sup> (Resim 7) kullanılarak Liaison® model immunoassay cihazında<sup>2</sup> (Resim 8) analiz edildi. Oluşan kimyasal reaksiyonun ürettiği ışığın ölçümüne dayanan CLIA yönteminde vitamin D seviyesini saptama aralığı 4-150 ng/mL olan kit kullanıldı. Liaison 25OH Vitamin D Total Assay'ın cihaza yerleştirilmesini takiben 300 µl serum örneği içeren tüpler cihazın kasetlerine yerleştirildi. Cihazın belirlediği 40 dakikalık ölçüm süresinin ardından cihaz ekranından ilgili tüp kodlarına ait vitamin D seviyeleri kayıt edildi. Serum örneklerinin alındığı ay ve ölçülen vitamin D seviyelerine bağlı olarak yıllık ortalama vitamin D seviyeleri hesaplandı (<https://kri.washington.edu/calculator>, Erişim tarihi: 4 Mart 2019). Ortalama vitamin D seviyesi  $\geq 30$  ng/mL ise normal, 21-29 ng/mL ise yetersiz ve  $\leq 20$  ng/mL ise eksik olarak gruplandı (Atkins ve ark., 2004).



**Resim 7.** Liaison® 25 OH Vitamin D Total Assay kiti

<sup>1</sup> Liaison® 25 OH Vitamin D Total Assay, DiaSorin, USA

<sup>2</sup>Liaison® Analyzer, DiaSorin, USA



**Resim 8.** Liaison® immunoassay cihazı

### 5.9.3. ELISA yöntemi ile serum ve tükürük interlökin 10, interlökin 18, rezistin seviyelerinin belirlenmesi

Serum ve tükürük IL-10, IL-18, rezistin seviyeleri *sandwich* ELISA yöntemi ile çift kontrol çalışılarak belirlendi. Bu amaçla çalışmada her bir proteine spesifik dizayn edilmiş Platinum ELISA kitleri<sup>1,2,3</sup> kullanıldı (Resim 9).



**Resim 9.** Platinum ELISA kiti

<sup>1</sup> Human IL-10 Platinum ELISA, eBioscience™, Invitrogen™, Austria

<sup>2</sup> Human IL-18 Platinum ELISA, eBioscience™, Invitrogen™, Austria

<sup>3</sup> Human Resistin Coated ELISA, eBioscience™, Invitrogen™, Austria

### 5.9.3.1. Serum ve tükürük interlökin 10 seviyelerinin belirlenmesi

ELISA kiti içerisindeki liyofilize IL-10 standardına 800 µl distile su ilave edilerek 400 pg/mL konsantrasyonundaki stok standart elde edildi. Dilüsyon işlemi için ayrılan yedi adet eppendorf tüpüne 225 µl deney tamponu (*assay buffer*) eklendi. Hazırlanmış olan stok standart çözeltiden ilk tüpe 225 µl ilave edildikten sonra karıştırılarak 200 pg/mL konsantrasyonunda birinci standart çözelti elde edildi. Çözeltilerin her bir tüpten diğerine 225 µl aktarılması sonucu sırasıyla 100, 50, 25, 12,5, 6,3, 3,1 pg/mL konsantrasyonlarında diğer standart çözeltiler hazırlandı. Otomatik pipet yardımıyla 96 kuyulu plakada yer alan kuyulara her bir standarttan 100 µl olacak şekilde koyulduktan sonra kalan kuyulara 50 µl deney tamponu ardından 50 µl serum veya tükürük örneği ilave edildi. Her bir kuyuya 50 µl biotin ile işaretlenmiş anti-IL-10 antikoru eklenip plakanın üzeri yapışkan bant ile kapatıldı ve bir karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında iki saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası plaka kağıt havlu üzerine ters çevrilip vurularak içerisindeki sıvılar boşaltıldı. Yıkama tampon çözeltisi ile kuyular üç kez yıkandı ve her yıkama işlemi sonrası plaka ters çevrilip kuvvetle vurularak boşaltıldı. Yıkama aşamasının ardından her bir kuyuya 100 µl Streptavidin-HRP solüsyonu eklendi, yapışkan bant ile kaplanıp bir saat bir karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında inkübasyona tabi tutuldu. İnkübasyonu takiben yıkama işlemi üç kez olacak şekilde tekrarlandı. Yıkamanın ardından 100 µl substrat çözeltisi kuyulara eklenip 30 dakika karanlıkta inkübe edildi. 30 dakika sonra reaksiyonu durdurmak için 100 µl durdurucu çözelti kuyulara eklendi ve plaka Multiskan™ ELISA okuyucuya<sup>1</sup> (Resim 10) yerleştirilerek spektrofotometrik ölçüm ile 450 nm'deki absorbanları okundu.

---

<sup>1</sup> Multiskan™ FC Microplate Photometer, Thermo Scientific™, ABD



**Resim 10.** Multiskan™ ELISA okuyucu

#### **5.9.3.1. Serum ve tükürük interlökin 18 seviyelerinin belirlenmesi**

ELISA kiti içerisindeki liyofilize IL-18 standardına 720  $\mu$ l distile su ilave edilerek 10000 pg/mL konsantrasyonundaki stok standart elde edildi. Dilüsyon işlemi için ayrılan yedi adet eppendorf tüpüne 225  $\mu$ l örnek sulandırma tamponu (*sample diluent*) eklendi. Hazırlanmış olan stok standart çözeltiden ilk tüpe 225  $\mu$ l ilave edildikten sonra karıştırılarak 5000 pg/mL konsantrasyonunda birinci standart çözelti elde edildi. Çözeltilerin her bir tüpten diğerine 225  $\mu$ l aktarılması sonucu sırasıyla 2500, 1250, 625, 313, 156, 78 pg/mL konsantrasyonlarında diğer standart çözeltiler hazırlandı. Otomatik pipet yardımıyla 96 kuyulu plakada yer alan kuyulara her bir standarttan 100  $\mu$ l olacak şekilde koyulduktan sonra kalan kuyulara 50  $\mu$ l örnek sulandırma tamponu ardından 50  $\mu$ l serum veya tükürük örneği ilave edildi. Her bir kuyuya 50  $\mu$ l biotin ile işaretlenmiş anti-IL-18 antikoru eklenip plakanın üzeri yapışkan bant ile kapatıldı ve bir karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında iki saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası plaka kağıt havlu üzerine ters çevrilip vurularak içerisindeki sıvılar boşaltıldı. Yıkama tampon çözeltisi ile kuyular altı kez yıkandı ve her yıkama işlemi sonrası plaka ters çevrilip kuvvetle vurularak boşaltıldı. Yıkama aşamasının ardından her bir kuyuya 100  $\mu$ l Streptavidin-HRP solüsyonu eklendi, yapışkan bant ile kaplanıp bir karıştırıcı üzerinde bir saat inkübasyona tabi tutuldu. İnkübasyonu takiben yıkama işlemi altı kez olacak şekilde tekrarlandı.

Yıkamanın ardından 100 µl substrat çözeltisi kuyulara eklenip 30 dakika karanlıkta inkübe edildi. 30 dakika sonra reaksiyonu durdurmak için 100 µl durdurucu çözelti kuyulara eklendi ve plaka ELISA okuyucuya (Resim 10) yerleştirilerek spektrofotometrik ölçüm ile 450 nm'deki absorbanları okundu.

### **5.9.3.1. Serum ve tükürük rezistin seviyelerinin belirlenmesi**

ELISA kiti içerisindeki liyofilize rezistin standardına 500 µl distile su ilave edilerek 4000 pg/mL konsantrasyonundaki stok standart elde edildi. Dilüsyon işlemi için ayrılan yedi adet eppendorf tüpüne 225 µl deney tamponu eklendi. Hazırlanmış olan stok standart çözeltiden ilk tüpe 225 µl ilave edildikten sonra karıştırılarak 2000 pg/mL konsantrasyonunda birinci standart çözelti elde edildi. Çözeltilerin her bir tüpten diğerine 225 µl aktarılması sonucu sırasıyla 1000, 500, 250, 125, 63, 31 pg/mL konsantrasyonlarında diğer standart çözeltiler hazırlandı. Otomatik pipet yardımıyla 96 kuyulu plakada yer alan kuyulara her bir standarttan 100 µl olacak şekilde koyulduktan sonra kalan kuyulara 50 µl deney tamponu ardından 50 µl deney tamponu ile 1:10 oranında sulandırılmış serum veya 1:15 oranında sulandırılmış tükürük örneği ilave edildi. Her bir kuyuya 50 µl biotin ile işaretlenmiş anti-rezistin antikoru eklenip plakanın üzeri yapışkan bant ile kapatıldı ve bir karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında iki saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası plaka kağıt havlu üzerine ters çevrilip vurularak içerisindeki sıvılar boşaltıldı. Yıkama tampon çözeltisi ile kuyular dört kez yıkandı ve her yıkama işlemi sonrası plaka ters çevrilip kuvvetle vurularak boşaltıldı. Yıkama aşamasının ardından her bir kuyuya 100 µl Streptavidin-HRP solüsyonu eklendi, yapışkan bant ile kaplanıp bir karıştırıcı üzerinde bir saat inkübasyona tabi tutuldu. İnkübasyonu takiben yıkama işlemi dört kez olacak şekilde tekrarlandı. Yıkamanın ardından 100 µl substrat çözeltisi kuyulara eklenip 30 dakika karanlıkta inkübe edildi. 30 dakika sonra reaksiyonu durdurmak için 100 µl durdurucu çözelti kuyulara eklendi ve plaka ELISA okuyucuya (Resim 10) yerleştirilerek spektrofotometrik ölçüm ile 450 nm'deki absorbanları okundu.

### 5.10. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) 25 paket programı<sup>1</sup> kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Klinik ve biyokimyasal verilerin sunulmasında medyan, minimum-maksimum, ortalama ve standart sapma gibi tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Dağılımların normal olup olmadığı *Kolmogorov Smirnov* testi ile belirlendi. Normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin gruplar arası ikili karşılaştırmasında *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Niteliksel değişkenlerin gruplar arası değerlendirmesinde *Pearson* ki-kare testi uygulandı. Klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar *Spearman* korelasyon testi ile tespit edildi.

---

<sup>1</sup> IBM SPSS Statistic for Windows, version 25.0. IBM Inc., ABD

## 6. BULGULAR

### 6.1. Sosyo-demografik Veriler

Çalışma için yönlendirilen tüm Alzheimer hastalarının sosyo-demografik verilerine ilişkin dağılımlar Tablo 2’de gösterilmektedir.

**Tablo 2.** Tüm Alzheimer hastalarının sosyo-demografik verilerinin dağılımı

Demografik Veriler		Tüm Alzheimer Hastaları N=60
<b>Yaş</b>	<b>Medyan Min-Max (Ort±SS)</b>	71 52-89 (72,68±8,24)
<b>Cinsiyet</b>	<b>N(%)</b>	
Kadın		29 (48,3)
Erkek		31 (51,7)
<b>Eğitim Düzeyi</b>	<b>N(%)</b>	
Eğitimsiz		17 (28,3)
İlkokul		29 (48,3)
Ortaokul		5 (8,3)
Lise		4 (6,7)
Üniversite		5 (8,3)
<b>Diş Sayısı</b>	<b>N(%)</b>	
Dişsiz		8 (13,3)
<6 diş		9 (15)
≥6 diş		43 (71,7)
<b>Diş Sayısı</b>	<b>Medyan Min-Max (Ort±SS)</b>	9,5 0-27 (11,45±8,49)
<b>Periodontal Durum</b>	<b>N(%)</b>	
Dişsiz		8 (13,3)
Periodontitis yok		3 (5)
Periodontitis var		49 (81,7)
<b>Başlama Yaşı</b>	<b>N(%)</b>	
<65		19 (31,7)
≥65		41 (68,3)
<b>Aile Hikayesi</b>	<b>N(%)</b>	
Yok		43 (71,7)
Var		17 (28,3)
<b>Vitamin D kullanımı</b>	<b>N(%)</b>	
Yok		45 (75)
Var		15 (25)

Ort: Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma

Yaş aralığı 52-89 olan 60 Alzheimer hastasının yaş ortalaması  $72,68 \pm 8,24$  olarak hesaplandı. Hastalarının %48,3'ü kadın, %28,3'ü eğitimsiz, %48,3'ü ilkokul, %8,3'ü ortaokul, %6,7'si lise ve %8,3'ü üniversite mezunu olduğu tespit edildi. Hastaların %13,3'ü dişsiz, %15'i <6 dişe sahip ve %71,7'si  $\geq 6$  dişe sahipti. Ortalama diş sayısı  $11,45 \pm 8,49$  olarak bulundu. Hastaların %81,7'sinde periodontitis varlığı, %31,7'sinde hastalığın 65 yaşından önce başladığı ve %71,7'sinde aile hikayesinin olmadığı tespit edildi. Vitamin D kullanım oranı %25 olarak bulundu.

Diş sayısı  $\geq 6$  ve periodontitisi olan Alzheimer hastalarının ve nörolojik açıdan sağlıklı  $\geq 6$  dişi ve periodontitisi olan kontrol grubu hastalarının sosyo-demografik verilerine ilişkin karşılaştırmalar Tablo 3'de gösterilmektedir.

Alzheimer ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve vitamin D kullanımı karşılaştırıldığında benzer bulunurken diş sayısı ortalaması kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,040$ ). Günde  $\geq 2$  kere fırçalayanların sayısı Alzheimer hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,009$ ).

## **6.2. Bilişsel Skor, Yaşam Kalitesi ve Tükürük Akış Hızı Düzeyleri**

Çalışmaya katılan  $\geq 6$  dişi ve periodontitisi olan hastaların bilişsel skor, yaşam kalitesi, tükürük akış hızı ve ağız kuruluğu yapan ilaç sayısı düzeylerine ilişkin karşılaştırmalar Tablo 4'de gösterilmektedir.

MMSE skoru, GOHAI skoru ve tükürük akış hızı Alzheimer hastalarında anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla  $p=0,000$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,001$ ). Tükürük akış hızı kategorilerinde Alzheimer hastaları anlamlı olarak daha yüksek sayıda düşük kategorisinde yer aldı ( $p=0,008$ ). Ağız kuruluğu yapan ilaç sayısı Alzheimer grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,002$ ).



**Tablo 3.** Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının sosyo-demografik verilerinin karşılaştırılması

Demografik Veriler		≥6 diş + P		p*	p**	p***
		Alzheimer Hastaları N=43	Kontrol Grubu Hastaları N=40			
Yaş	Medyan Min-Max (Ort±SS)	71 52-87 (71,30±7,71)	70 53-86 (70,30±5,25)	0,405		
Cinsiyet	N(%)				0,916	
	Kadın	21 (48,8)	20 (50)			
	Erkek	22 (51,2)	20 (50)			
Eğitim Düzeyi	N(%)					0,139
	Eğitimsiz	11 (25,5)	10 (25)			
	İlkokul	23 (53,5)	14 (35)			
	Ortaokul	3 (7)	7 (17,5)			
	Lise	3 (7)	1 (2,5)			
	Üniversite	3 (7)	8 (20)			
Diş Sayısı	Medyan Min-Max (Ort±SS)	15 6-27 (15,21±6,97)	18 6-27 (18,38±5,86)	0,040		
Fırçalama Sıklığı	N(%)				0,003	
	Günde <1 kere	19 (44,2)	6 (15)			
	Günde 1 kere	16 (37,2)	15 (37,5)			
	Günde ≥2 kere	8 (18,6)	19 (47,5)			
Vitamin D kullanımı	N(%)					0,052
	Yok	31 (72,1)	36 (90)			
	Var	12 (27,9)	4 (10)			

\*Mann Whitney-U testi, \*\*Ki-kare testi, \*\*\*Fisher's Exact test, p<0,05, P: Periodontitisi olan

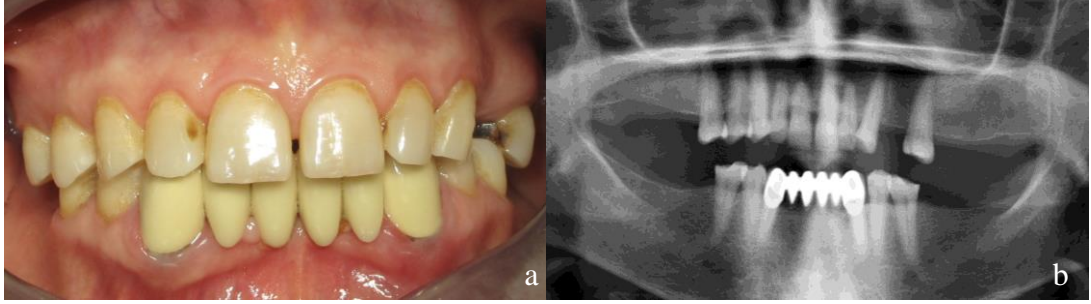
**Tablo 4.** Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının bilişsel skor, yaşam kalitesi, tükürük akış hızı ve ağız kuruluğu yapan ilaç sayısı değerlerinin karşılaştırılması

	≥6 diş + P		p*	p**
	Alzheimer Hastaları N=43	Kontrol Grubu Hastaları N=40		
<b>MMSE Medyan</b>	21	29	<b>0,000</b>	
<b>Min-Max</b>	18-23	27-30		
<b>(Ort±SS)</b>	(20,81±2,05)	(28,90±0,87)		
<b>GOHAI Medyan</b>	46	53	<b>0,000</b>	
<b>Min-Max</b>	36-56	35-59		
<b>(Ort±SS)</b>	(45,41±4,79)	(51,65±5,65)		
<b>Tükürük akış hızı (mL/dk) Medyan</b>	0,20	0,30	<b>0,001</b>	
<b>Min-Max</b>	0,06-0,60	0,10-0,80		
<b>(Ort±SS)</b>	(0,23±0,12)	(0,34±0,16)		
<b>Tükürük akış hızı N(%)</b>				<b>0,008</b>
Normal (>0,25 mL/dk)	14 (32,6)	25 (62,5)		
Düşük (<0,25 mL/dk)	29 (67,4)	15 (37,5)		
<b>Ağız kuruluğu yapan ilaç sayısı Medyan</b>	2	1	<b>0,002</b>	
<b>Min-Max</b>	0-7	0-6		
<b>(Ort±SS)</b>	(2,83±1,54)	(1,85±1,59)		

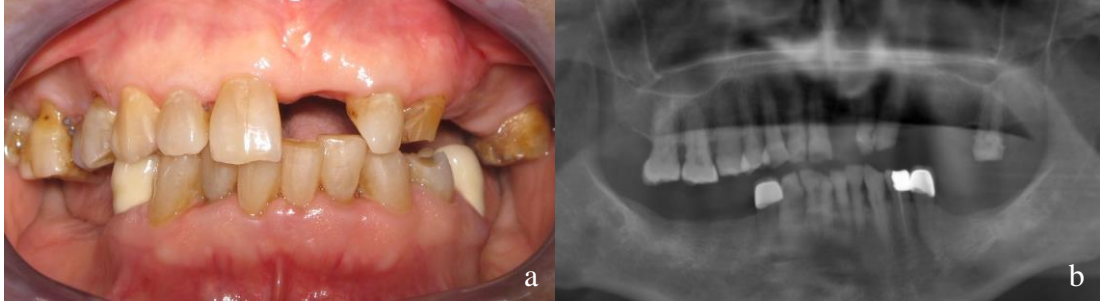
\*Mann Whitney-U testi, \*\* Ki-kare testi, p<0,05, P: Periodontitisi olan

### 6.3. Klinik Veriler

Alzheimer ve kontrol grubuna ait temsili birer hastanın ağız içi klinik ve radyografik görüntüsü Resim 11 ve 12’de görülmektedir.



**Resim 11.** Alzheimer grubuna ait bir hastanın **a.** ağız içi klinik, **b.** radyografik görüntüsü



**Resim 12.** Kontrol grubuna ait bir hastanın **a.** ağız içi klinik, **b.** radyografik görüntüsü

Çalışmaya katılan  $\geq 6$  dişi ve periodontitisi olan hastalara ait klinik periodontal parametrelere ait karşılaştırma Tablo 5’de gösterilmektedir.

Alzheimer ve kontrol grubunun P.İ., G.İ., S.D., S.K., K.A.K. ve periodontitis seviyeleri benzer bulundu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 5.** Alzheimer ve kontrol grubu hastalarına ait klinik periodontal parametrelerin karşılaştırılması

		≥6 diş + P		<i>p</i> *	<i>p</i> **
		Alzheimer Hastaları N=43	Kontrol Grubu Hastaları N=40		
<b>P.İ.</b>	<b>Medyan</b>	1,53	1,39	0,173	
	<b>Min-Max</b>	1,06-3,58	1-2,06		
	<b>(Ort±SS)</b>	(1,60±0,46)	(1,44±0,28)		
<b>G.İ.</b>	<b>Medyan</b>	1,41	1,42	0,771	
	<b>Min-Max</b>	1,01-2,17	1-1,92		
	<b>(Ort±SS)</b>	(1,40±0,25)	(1,42±0,25)		
<b>S.D. (mm)</b>	<b>Medyan</b>	3	3,03	0,489	
	<b>Min-Max</b>	1,69-4,29	1,94-5,58		
	<b>(Ort±SS)</b>	2,94±0,63	3,09±0,71		
<b>S.K. (%)</b>	<b>Medyan</b>	38,88	42,85	0,297	
	<b>Min-Max</b>	0,30-82,61	2,78-91,67		
	<b>(Ort±SS)</b>	(37,10±22,78)	(42,06±22,11)		
<b>K.A.K. (mm)</b>	<b>Medyan</b>	4,09	3,74	0,978	
	<b>Min-Max</b>	1,89-7,54	2,39-7,44		
	<b>(Ort±SS)</b>	(4,14±1,37)	(4,11±1,12)		
<b>Periodontitis seviyesi</b>					
<b>N(%)</b>					
Orta		16 (37,2)	14 (35)		0,834
Şiddetli		27 (62,8)	26 (65)		

\*Mann Whitney-U testi, \*\*Ki-kare testi,  $p < 0,05$ , P.İ.: Plak indeks, G.İ.: Gingival İndeks, S.K.: Sondalamada kanama, S.D.: Sondalama derinliği, K.A.K.: Klinik ataşman kaybı, P: Periodontitisi olan

#### 6.4. ApoEε4 Taşıma Durumunun Başlama Yaşı ve Aile Hikayesiyle İlişkisi

Çalışma için yönlendirilen tüm Alzheimer hastalarına ait ApoEε4 taşıma durumunun başlama yaşı ve aile hikayesiyle olan ilişkisi Tablo 6'da gösterilmektedir.

ApoEε4 taşıyanların oranları başlama yaşı ve aile hikayesinde ApoEε4 taşımayanlarla benzer bulundu ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 6.** Tüm Alzheimer hastalarında ApoEε4 taşıma durumunun başlama yaşı ve aile hikayesi ile karşılaştırılması

		Tüm Alzheimer Hastaları			p*	p**
		Total N=60	ApoEε4 + N=20 (33,3)	ApoEε4 – N=40 (66,7)		
<b>Başlama Yaşı</b> N(%)	<65	19 (31,7)	4 (20)	15 (37,5)	0,242	
	≥65	41 (68,3)	16 (80)	25 (62,5)		
<b>Aile Hikayesi</b> N(%)	Yok	43 (71,7)	14 (70)	29 (72,5)	1,000	
	Var	17 (28,3)	6 (30)	11 (27,5)		

\* Fisher's Exact testi, \*\* Ki-kare testi,  $p < 0,05$

### 6.5. ApoEε4 Taşıma Durumu ve Tükürük Akış Hızı Düzeyleri

Çalışma için yönlendirilen tüm Alzheimer hastalarına ait ApoEε4 taşıma durumu ve tükürük akış hızı düzeylerine ilişkin dağılımlar Tablo 7'de gösterilmektedir.

ApoEε4 allelini taşıyan Alzheimer hastalarının ortalama tükürük akış hızı ApoEε4 allelini taşımayan Alzheimer hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0,011$ ). ApoEε4 allelini taşıyan Alzheimer hastaları daha yüksek oranda düşük tükürük akış hızı kategorisinde yer aldı ( $p=0,044$ ). Ağız kuruluğu yapan ilaç sayısı ApoEε4 allelini taşıyan ve taşımayan Alzheimer hastalarında benzer bulundu ( $p > 0,05$ ).

Çalışmaya katılan  $\geq 6$  dişi ve periodontitisi olan hastalara ait ApoEε4 taşıma durumu Tablo 8'de gösterilmektedir.

ApoEε4 taşıma oranı Alzheimer hastalarında kontrol grubu hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,003$ ).

**Tablo 7.** Tüm Alzheimer hastalarının ApoEε4 taşıma durumu ve tükürük akış hızı düzeylerine ilişkin verilerin karşılaştırılması

	Tüm Alzheimer Hastaları			p*	p**
	Total N=60	ApoEε4 + N=20	ApoEε4 – N=40		
<b>Tükürük akış hızı (mL/dk) Medyan</b>	0,20	0,15	0,25	<b>0,011</b>	
<b>Min-Max</b>	0,06-0,60	0,06-0,40	0,10-0,60		
<b>(Ort±SS)</b>	(0,24±0,13)	(0,18±0,09)	(0,27±0,14)		
<b>Tükürük akış hızı N(%)</b>				<b>0,044</b>	
Normal (>0,25 mL/dk)	20 (33,3)	3 (15)	17 (42,5)		
Düşük (<0,25 mL/dk)	40 (66,7)	17 (85)	23 (57,5)		
<b>Yaş Medyan</b>	71	73	71	0,310	
<b>Min-Max</b>	52-89	56-89	52-87		
<b>(Ort±SS)</b>	(72,68±8,24)	(73,80±9,08)	(72,12±7,85)		
<b>Ağız kuruluğu yapan ilaç sayısı Medyan</b>	3	2	3	0,461	
<b>Min-Max</b>	0-7	1-7	0-6		
<b>(Ort±SS)</b>	(2,93±1,51)	(2,80±1,43)	(3±1,56)		

\*Mann Whitney-U testi, \*\*Fisher's Exact test, p<0,05

**Tablo 8.** Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının ApoEε4 taşıma durumunun karşılaştırılması

	≥6 diş + P		p*
	Alzheimer Hastaları N=43	Kontrol Grubu Hastaları N=40	
<b>ApoEε4 N(%)</b>			<b>0,003</b>
ε4 +	15 (34,9)	3 (7,5)	
ε4 –	28 (65,1)	37 (92,5)	

\* Fisher's Exact test, p<0,05, P: Periodontitisi olan

## 6.6. 25OHD<sub>3</sub> Seviyesi ve ApoEε4 Taşıma, Başlama Yaşı ve Aile Hikayesi Durumu

Çalışma için yönlendirilen vitamin D kullanmayan tüm Alzheimer hastalarının 25OHD<sub>3</sub> seviyelerinin ApoEε4 taşıma, başlama yaşı ve aile hikayesi durumuna göre karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmektedir.

**Tablo 9.** Vitamin D kullanmayan tüm Alzheimer hastalarının 25OHD<sub>3</sub> seviyelerinin ApoEε4 taşıma, başlama yaşı ve aile hikayesi durumuna göre karşılaştırılması

Vitamin D kullanmayan Tüm Alzheimer Hastaları N=38									
	ApoEε4		p*	Başlama yaşı		p*	Aile hikayesi		p*
	ε4 + N=15	ε4 – N=23		<65 N=13	≥65 N=25		Yok N=28	Var N=10	
<b>25OHD<sub>3</sub> Seviyeleri</b>									
<b>(ng/mL) Medyan</b>	19	16	0,906	15	18	0,300	15,50	20	0,423
<b>Min-Max</b>	3-30	4-29		3-28	4-30		4-30	3-29	
<b>(Ort±SS)</b>	(16,86±7,74)	(16,69±7,32)		(15±7,93)	(17,68±7,07)		(16,21±7,26)	(18,30±7,88)	

\*Mann Whitney-U testi, p<0,05

Alzheimer hastalarının ApoEε4 taşıma, başlama yaşı ve aile hikayesi durumuna göre 25OHD<sub>3</sub> seviyeleri benzer bulundu ( $p>0,05$ ).

### 6.7. Vitamin D Kullanmayan ≥6 Diş ve Periodontitisi Olan Alzheimer ve Kontrol Grubu Hastalarının 25OHD<sub>3</sub> ve Periodontitis Seviyeleri

Vitamin D kullanmayan ≥6 diş ve periodontitisi olan Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının 25OHD<sub>3</sub> ve periodontitis seviyelerinin karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmektedir.

**Tablo 10.** Vitamin D kullanmayan Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının 25OHD<sub>3</sub> seviyeleri, 25OHD<sub>3</sub> kategorileri ve periodontitis seviyelerinin karşılaştırılması

	≥6 diş + P		$p^*$	$p^{**}$	$p^{***}$
	Alzheimer Hastaları N=31	Kontrol Grubu Hastaları N=36			
<b>25OHD<sub>3</sub> seviyesi (ng/mL)</b>					
Medyan	19	17,50	0,870		
Min-Max	3-30	2-34			
(Ort±SS)	(17,12±7,77)	(16,77±8,14)			
<b>25OHD<sub>3</sub> seviyesi N(%)</b>					
Normal	1 (3,2)	2 (5,6)		1,000	
Yetersiz	11 (35,5)	13 (36,1)			
Eksik	19 (61,3)	21 (58,3)			
<b>Periodontitis seviyesi N(%)</b>					
Orta	12 (38,7)	12 (33,3)			0,799
Şiddetli	19 (61,3)	24 (66,7)			

\*Mann Whitney-U testi, \*\*Fisher's Exact test, \*\*\*Ki-kare testi,  $p<0,05$ , P: Periodontitisi olan

Vitamin D kullanmayan Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının 25OHD<sub>3</sub> seviyeleri, 25OHD<sub>3</sub> kategorileri ve periodontitis seviyeleri benzer bulundu ( $p>0,05$ ).



### 6.8. Vitamin D Kullanmayan Alzheimer ve Kontrol Grubu Hastalarının Periodontitis Seviyesi ve Tükürük Akış Hızı Kategorilerine Göre 25OHD<sub>3</sub> Seviyeleri

Vitamin D kullanmayan  $\geq 6$  diş ve periodontitisi olan Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının periodontitis seviyesi ve tükürük akış hızı kategorilerine göre 25OHD<sub>3</sub> dağılımları Tablo 11’de gösterilmektedir.

**Tablo 11.** Vitamin D kullanmayan Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının periodontitis seviyesi ve tükürük akış hızı kategorilerine göre 25OHD<sub>3</sub> seviyeleri

	$\geq 6$ diş + P Vitamin D Kullanmayan Hastalarının 25OHD <sub>3</sub> Seviyeleri		<i>p</i> <sup>*</sup>
	Alzheimer Hastaları (ng/mL) Medyan Min-Max (Ort $\pm$ SS)	Kontrol Grubu Hastaları (ng/mL) Medyan Min-Max (Ort $\pm$ SS)	
<b>Periodontitis seviyesi N(%)</b>			
Orta	N=12 (%38,7) 20,50 3-29 (17,66 $\pm$ 8,59)	N=12 (%33,3) 18,50 8-34 (19,50 $\pm$ 6,69)	0,887
Şiddetli	N=19 (%61,3) 15 4-30 (16,78 $\pm$ 7,42)	N=24 (%66,7) 17,50 2-30 (15,41 $\pm$ 8,59)	0,686
<b><i>P</i><sup>*</sup></b>	0,675	0,280	
<b>Tükürük akış hızı N(%)</b>			
Normal (>0,25 mL/dk)	N=10 (%32,3) 20,50 7-29 (18,40 $\pm$ 8,46)	N=23 (%63,9) 21 6-34 (19,21 $\pm$ 6,44)	0,893
Düşük (<0,25 mL/dk)	N=21 (%67,7) 18 3-30 (16,52 $\pm$ 7,56)	N=13 (%36,1) 8 2-30 (12,46 $\pm$ 9,27)	0,158
<b><i>P</i><sup>*</sup></b>	0,519	<b>0,028</b>	

\*Mann Whitney-U testi, *p*<0,05, P: Periodontitisi olan

Vitamin D kullanmayan Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının periodontitis seviyelerine göre grup içi ve gruplar arası 25OHD<sub>3</sub> seviyeleri benzer bulundu ( $p>0,05$ ). Vitamin D kullanmayan Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının tükürük akış hızı kategorisine göre grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması yapıldığında sadece kontrol grubunda 25OHD<sub>3</sub> seviyeleri düşük tükürük akış hızı kategorisinde anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0,028$ ).

### **6.9. Biyokimyasal Parametreler**

Biyokimyasal değerlendirmelerin yapıldığı  $\geq 6$  dişi ve periodontitisi olan Alzheimer ve kontrol grubu hastalarına ilişkin karşılaştırmalar Tablo 12’de gösterilmektedir.

Alzheimer ve kontrol grubu hastalarında serum IL-10, tükürük IL-10, tükürük IL-18, serum rezistin, tükürük rezistin değerleri benzer bulunurken ( $p>0,05$ ); serum IL-18 değeri Alzheimer hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,041$ ).

### **6.10. Periodontitis Seviyesi ve Biyokimyasal Parametreler**

Çalışmaya dahil edilen  $\geq 6$  dişi ve periodontitisi olan Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının periodontitis seviyelerine ve biyokimyasal parametrelerine ilişkin karşılaştırmalar Tablo 13’de gösterilmektedir.

Alzheimer hastalarında periodontitis seviyelerine göre ApoE $\epsilon$ 4 taşıma oranı, serum IL-10, tükürük IL-10, serum IL-18, tükürük IL-18 ve serum rezistin değerleri benzer bulunurken ( $p>0,05$ ); tükürük rezistin değeri şiddetli periodontitis grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,006$ ).

Kontrol grubu hastalarında periodontitis seviyelerine göre ApoE $\epsilon$ 4 taşıma oranı, serum IL-10, tükürük IL-10, serum IL-18, tükürük IL-18, serum rezistin ve tükürük rezistin değerleri benzer bulundu ( $p>0,05$ ).

Alzheimer ve kontrol grubunun periodontitis seviyelerine göre biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında, sadece orta periodontitis grubunda Alzheimer hastalarının serum rezistin değeri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,047$ ).

**Tablo 12.** Alzheimer ve kontrol grubu hastalarına ait biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler	≥6 diş + P		p*
	Alzheimer Hastaları N=43	Kontrol Grubu Hastaları N=40	
<b>Serum IL-10</b> (pg/mL) Medyan Min-Max (Ort±SS)	3,60 0,90-9,90 (3,83±1,97)	4 0,90-156,40 (8,69±24,31)	0,294
<b>Tükürük IL-10</b> (pg/mL) Medyan Min-Max (Ort±SS)	3,50 1,40-25,10 (5,18±5,05)	3,35 1,20-60,20 (6,89±10,85)	0,777
<b>Serum IL-18</b> (pg/mL) Medyan Min-Max (Ort±SS)	151,40 7,50-1242,50 (207,71±220,84)	102,15 7,50-775 (141,21±156,37)	<b>0,041</b>
<b>Tükürük IL-18</b> (pg/mL) Medyan Min-Max (Ort±SS)	360 51,25-4405 (640,73±782,55)	321,25 65-3645 (624,11±788,69)	0,682
<b>Serum rezistin</b> (pg/mL) Medyan Min-Max (Ort±SS)	4974 2995-13201 (5533,55±2020,16)	4628 805-9555 (4943,20±1964,98)	0,240
<b>Tükürük rezistin</b> (pg/mL) Medyan Min-Max (Ort±SS)	13768 738-45240 (16404,93±12187)	14831,50 429-44106 (17219,17±12692,89)	0,802

\* Mann Whitney-U testi, p<0,05, P: Periodontitisi olan

**Tablo 13.** Alzheimer ve kontrol grubu hastalarına ait biyokimyasal parametrelerin periodontitis seviyesiyle karşılaştırılması

	≥6 diş + P Periodontitis Seviyesi									
	Alzheimer Hastaları Medyan Min-Max (Ort±SS) N=43		p*	p**	Kontrol Grubu Hastaları Medyan Min-Max (Ort±SS) N=40		p***	p**	p <sup>a-c</sup>	p <sup>b-d</sup>
	orta <sup>a</sup> N=16	şiddetli <sup>b</sup> N=27			orta <sup>c</sup> N=14	şiddetli <sup>d</sup> N=26				
<b>ApoEε4 + N(%)</b>	7 (43,8)	8 (29,6)	0,509		0 (0)	3 (11,5)	0,539			
<b>Serum IL-10 (pg/mL)</b>	2,90 1,20-9,10 (3,59±2,08)	3,70 0,90-9-90 (3,97±1,93)		0,213	4,10 0,90-156,40 (14,70±40,81)	3,80 2-22,10 (5,45±5)		0,747	0,423	0,663
<b>Tükürük IL-10 (pg/mL)</b>	3,60 1,80-21 (5,08±4,62)	3,30 1,40-25,10 (5,24±5,37)		0,660	4,90 1,30-18,10 (5,59±4,96)	3,30 1,20-60,20 (7,58±13,01)		0,664	1,000	0,915
<b>Serum IL-18 (pg/mL)</b>	169,65 16,30-1242,50 (231,67±293,01)	148,60 7,50-756,30 (193,51±169,38)		0,910	85 7,50-437,10 (119,19±129,92)	112,85 8,60-775 (153,06±170,14)		0,424	0,101	0,182
<b>Tükürük IL-18 (pg/mL)</b>	230 85-1147,50 (418,29±387,37)	402,50 51,25-4405 (772,55±924,22)		0,097	301,25 91,30-1190 (389,75±317,83)	358,75 65-3645 (750,30±933,01)		0,510	0,637	0,545
<b>Serum rezistin (pg/mL)</b>	5197,50 2995-9220 (5640±1887,94)	4974 3096-13201 (5470,48±2127,20)		0,725	4242,50 805-6290 (4111,57±1475,45)	5262 810-9555 (5391±2072,56)		0,067	<b>0,047</b>	0,901
<b>Tükürük rezistin (pg/mL)</b>	7194 738-34258 (10423,56±9446,23)	19168 3146-45240 (19949,44±12384,62)		<b>0,006</b>	13545 429-29490 (13411±10155,99)	16303,50 1532-44106 (19269,73±13608,89)		0,220	0,498	0,762

\* Ki-kare testi, \*\*Mann Whitney-U testi, \*\*\* Fisher's Exact test, p<0,05, P: Periodontitisi olan

## 6.11. Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyonu

Tüm hastalarda klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonu Tablo 14'de gösterilmektedir.

MMSE değeri ile GOHAI değeri ( $p=0,00$ ) ve diş sayısı ( $p=0,00$ ) pozitif, P.İ. ( $p=0,049$ ) ve serum IL-18 seviyesi ( $p=0,042$ ) negatif korelasyon gösterdi GOHAI değeri ile diş sayısı ( $p=0,00$ ) arasında pozitif, P.İ. ( $p=0,005$ ) ve G.İ. ( $p=0,014$ ) arasında negatif korelasyon vardı. Alzheimer başlama yaşı ile diş sayısı ( $p=0,005$ ), S.D. ( $p=0,004$ ) ve tükürük IL-18 seviyesi ( $p=0,044$ ) arasında negatif korelasyon tespit edildi. Diş sayısı ile K.A.K. ( $p=0,014$ ), ve tükürük IL-10 seviyesi ( $p=0,005$ ), negatif, tükürük rezistin seviyesi pozitif ( $p=0,012$ ) korelasyon gösterdi. P.İ. ile G.İ. ( $p=0,00$ ), S.D. ( $p=0,07$ ), S.K. ( $p=0,00$ ) ve K.A.K. ( $p=0,00$ ) pozitif korelasyon gösterdi. G.İ. ile S.D. ( $p=0,00$ ), S.K. ( $p=0,00$ ), K.A.K. ( $p=0,00$ ) ve tükürük rezistin seviyesi ( $p=0,031$ ) arasında pozitif korelasyon vardı. S.D. ile S.K. ( $p=0,00$ ), K.A.K. ( $p=0,00$ ), tükürük IL-18 seviyesi ( $p=0,018$ ) ve tükürük rezistin seviyesi ( $p=0,027$ ) arasında pozitif korelasyon tespit edildi. S.K. ile K.A.K. ( $p=0,00$ ) ve tükürük rezistin seviyesi ( $p=0,042$ ) pozitif korelasyon gösterdi. Serum IL-10 seviyesi serum rezistin seviyesi ile pozitif korelasyon gösterdi ( $p=0,039$ ). Tükürük IL-10 seviyesi tükürük IL-18 seviyesi ile pozitif ( $p=0,016$ ), tükürük rezistin seviyesi ile negatif ( $p=0,00$ ) korelasyona sahipti. Serum IL-18 seviyesi ile serum rezistin seviyesi ( $p=0,00$ ) ve tükürük IL-18 seviyesi ile tükürük rezistin seviyesi ( $p=0,001$ ) arasında pozitif korelasyon vardı.

**Tablo 14.** Tüm hastalarda klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar

		MMSE	GOHAI	Alzheimer Başlama Yaşı	Diş Sayısı	P.İ.	G.İ.	S.D.	S.K.	K.A.K.	25OHD <sub>3</sub>	Serum IL-10	Tükürük IL-10	Serum IL-18	Tükürük IL-18	Serum Rezistin	Tükürük Rezistin
MMSE	r	1															
	p																
GOHAI	r	<b>0,500**</b>	1														
	p	<b>0,00</b>															
Alzheimer Başlama Yaşı	r	0,199	0,070	1													
	p	0,128	0,593														
Diş Sayısı	r	<b>0,361**</b>	<b>0,375**</b>	<b>-0,360**</b>	1												
	p	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,005</b>													
P.İ.	r	<b>-0,206*</b>	<b>-0,290**</b>	0,159	-0,189	1											
	p	<b>0,049</b>	<b>0,005</b>	0,261	0,072												
G.İ.	r	-0,045	<b>-0,256*</b>	-0,160	-0,135	<b>0,588**</b>	1										
	p	0,668	<b>0,014</b>	0,256	0,199	<b>0,00</b>											
S.D.	r	-0,017	-0,082	<b>-0,395**</b>	-0,114	<b>0,280**</b>	<b>0,514**</b>	1									
	p	0,874	<b>0,004</b>	<b>0,004</b>	0,277	<b>0,007</b>	<b>0,00</b>										
S.K.	r	0,019	-0,187	-0,144	-0,151	<b>0,517**</b>	<b>0,915**</b>	<b>0,552**</b>	1								
	p	0,854	0,075	0,310	0,150	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>									
K.A.K.	r	-0,074	-0,180	-0,074	<b>-0,256*</b>	<b>0,539**</b>	<b>0,482**</b>	<b>0,635**</b>	<b>0,548**</b>	1							
	p	0,481	0,086	0,604	<b>0,014</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>								
25OHD <sub>3</sub>	r	0,136	0,022	0,010	0,116	-0,088	-0,102	-0,108	-0,117	-0,123	1						
	p	0,248	0,855	0,952	0,327	0,455	0,389	0,360	0,320	0,296							
Serum IL-10	r	0,115	0,062	-0,160	0,021	0,155	0,100	-0,004	0,108	0,165	0,133	1					
	p	0,300	0,578	0,304	0,848	0,161	0,369	0,969	0,332	0,136	0,282						
Tükürük IL-10	r	-0,123	-0,023	-0,016	<b>-0,308**</b>	0,027	0,079	0,024	0,087	0,120	0,041	-0,052	1				
	p	0,269	0,840	0,918	<b>0,005</b>	0,806	0,477	0,828	0,437	0,280	0,739	0,639					
Serum IL-18	r	<b>-0,224*</b>	-0,117	-0,123	-0,109	<b>0,258*</b>	0,186	0,060	0,094	0,214	0,062	0,215	0,067	1			
	p	<b>0,042</b>	0,291	0,431	0,326	<b>0,018</b>	0,092	0,591	0,397	0,052	0,616	0,051	0,547				
Tükürük IL-18	r	-0,025	-0,051	<b>-0,309*</b>	-0,002	<b>0,240*</b>	0,206	<b>0,260*</b>	0,204	0,163	0,039	0,035	<b>0,263*</b>	0,043	1		
	p	0,823	0,650	<b>0,044</b>	0,988	<b>0,029</b>	0,062	<b>0,018</b>	0,064	0,140	0,756	0,756	<b>0,016</b>	0,701			
Serum Rezistin	r	-0,190	-0,051	0,023	-0,123	<b>0,286**</b>	0,203	0,183	0,124	0,164	-0,104	<b>0,227*</b>	-0,088	<b>0,491**</b>	0,041	1	
	p	0,086	0,649	0,884	0,269	<b>0,009</b>	0,065	0,098	0,263	0,138	0,400	<b>0,039</b>	0,430	<b>0,00</b>	0,711		
Tükürük Rezistin	r	0,068	-0,072	-0,248	<b>0,276*</b>	0,180	<b>0,236*</b>	<b>0,243*</b>	<b>0,224*</b>	0,106	-0,137	0,125	<b>-0,414*</b>	-0,154	<b>0,368*</b>	0,057	1
	p	0,543	0,520	0,109	<b>0,012</b>	0,103	<b>0,031</b>	<b>0,027</b>	<b>0,042</b>	0,338	0,268	0,258	<b>0,00</b>	0,166	<b>0,001</b>	0,610	

Spearman korelasyon testi, \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , r: Korelasyon katsayısı

## 7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Demansın en yaygın sebebi olan Alzheimer hastalığı, 60 yaşın üzerindeki Avrupa nüfusunun %6'sını etkilemektedir. Demans gelişme ihtimali ise 60 yaşından sonra katlanarak artmaktadır. Büyük kısmını sporadik vakaların oluşturduğu Alzheimer hastalığının patoloji bulgusu tangle formasyonu denilen nörofibriller yumaklar ve A $\beta$  peptidlerini içeren amiloid plaklardır. Otozomal dominant ailesel formda bu patoloji genetik mutasyonlar sonucu gelişirken sporadik vakalarda bu patolojinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır (Cerajewska ve West, 2019).

A $\beta$  antimikrobiyal fonksiyonlara sahiptir ve nöroenflamatuvar patolojik olaylar zincirini başlatan bakteri, virüs veya mantarlara karşı duyarlı olabilmektedir. Son çalışmalar Alzheimer hastalığı gibi çeşitli genetik, çevresel, davranışsal risk faktörlerinden etkilenen, kronik, enflamatuvar ve dejeneratif bir hastalık olan periodontal hastalıkların; Alzheimer hastalığında immünoenflamatuvar bir etiyoloji oluşturabileceğini göstermektedir (Kamer ve ark., 2008; Watts ve ark., 2008). Beynin vücudun geri kalanından kan beyin bariyeri ile ayrıldığı ve steril olduğu görüşü birçok kanıt ile çürütülmüştür (Riviere ve ark., 2002; Itzhaki ve ark., 2004). Periferdeki bağışıklık hücrelerinin ve enflamatuvar mediyatörlerin kan beyin bariyerini geçebildiği bilinmektedir (Duong ve ark., 1997; Perry, 2004). Ayrıca moleküler teknikler kullanılarak yapılan çalışmalarda Alzheimerlı beyinlerde periodontal patojenlerde dahil olmak üzere çeşitli mikroorganizmalar, DNA'ları ve komponentleri tanımlanmıştır (Riviere ve ark., 2002; Cerajewska ve West, 2019).

Aterosklerotik plaklarda tanımlanan periodontal patojenlerin sistemik dolaşımın kan damarlarına girdiği iyi bilinmektedir (Genco ve ark., 2002). Bu nedenle periodontopatojen bakterilerin beyne sistemik dolaşım ile ulaşabilmesi mümkündür. *P. gingivalis* konağın bariyer fonksiyonunu bozma yeteneğine sahiptir ve potansiyel olarak dişeti ve kan beyin bariyerinin bağlantı epitelyal ataşmanını etkileyebilmektedir. Antimikrobiyal fonksiyonlara sahip olan A $\beta$  serebral enfeksiyonlara cevaben potansiyel olarak artmaktadır. Nöronal hücre kültüründe *P. gingivalis* lipopolisakkaritlerinin A $\beta$  üretimini indüklediği gösterilmiştir (Poole ve ark., 2013; Emery ve ark., 2017). Bu nedenle Alzheimerlı fare modelinde *P. gingivalis*'in oral aşılama beyinde artmış IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve endotoksin

düzeyleriyle sonuçlanmıştır. Periodontitisten etkilenen farelerde bilişsel fonksiyon belirgin şekilde bozulmakla birlikte hipokampus ve kortekste A $\beta$ 'nin toksik formlarında artış olmuştur. Mikroglia kronik olarak uyarıldığında A $\beta$ 'nin temizlenmesinde daha az etkili olduğundan farelerde tekrarlanan lipopolisakkaritlere karşı oluşan kronik mikroglial aktivasyonun A $\beta$  birikiminde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Ishida ve ark., 2017). Bu nedenle, çalışmamızda öncelikle Alzheimer hastalarında periodontitis varlığı araştırıldı, sonrasında periodontitisin Alzheimer üzerine etkisini araştırmak için Alzheimer hastası olan periodontitisli bireylerle benzer yaşlara sahip nörolojik olarak sağlıklı periodontitisli olan grup çalışmaya dahil edildi.

Alzheimer hastalığına bağlı olarak gelişen motor fonksiyonlardaki azalma hastanın günlük rutin aktivitelerini yapmasına engel olmakta ve ağız sağlığıyla ilgili komplikasyonların gelişme ihtimalini artırmaktadır (Ghezzi ve Ship, 2000; Hebert ve ark., 2003). Yaşla ve kötü ağız bakımıyla insidansı artan periodontal hastalıklarda gelişen enflamasyon, fırçalamada kanama, diş mobilitesi ve ağız kokusu gibi durumlar kişinin yaşam kalitesini negatif yönde etkilemektedir (Locker, 1988). Bu nedenle çalışmamızda yaşam kalitesi değerlendirildi.

Alzheimer hastalığı ile ApoE arasındaki ilişki amiloid plaklar içerisinde ApoE'nin tespit edilmesiyle olmuştur ve Alzheimer hastalığı için ApoE geninin  $\epsilon 4$  alleli risk faktörü olarak kabul edilmiştir (Namba ve ark., 1991). Bu nedenle çalışmamızda ApoE $\epsilon 4$  taşıma durumu tespiti yapıldı.

Beyaz ırkın %61'inde tespit edilen vitamin D eksikliğine yaşlı popülasyonda da oldukça sık rastlanmaktadır (Khazai ve ark., 2008; Cekic ve ark., 2009). Kalsiyum emilimi ve kemik mineral dengesi üzerine görevleri olan vitamin D eksikliği durumunda çocuklarda riket, yetişkinlerde osteomalaziye sebep olabileceği gibi nörodejeneratif hastalıklarla da ilişkilendirilmektedir (Cekic ve ark., 2009).

Vitamin D üretimiyle ilişkili olan ultraviyole B ışınları ve ApoE arasındaki ilişki bir hipotez ile açıklanmıştır. Bu hipoteze göre evrimsel olarak daha yaşlı kabul edilen ApoE $\epsilon 4$  alleli taşıyanların, düşük ultraviyole konsantrasyonlarına genç kabul edilen ApoE $\epsilon 3$  alleli taşıyan bireylere göre daha iyi dayandığı düşünülmektedir. Bu nedenle ApoE $\epsilon 4$  taşıyanlarda vitamin D seviyesinin daha yüksek olacağı beklenmektedir (Gerdes, 2003; Egert ve ark., 2012). Ayrıca vitamin D seviyesini



kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük (Abreu ve ark., 2016) benzer bulan çalışmalar mevcuttur (Antonoglou ve ark., 2015; Anbarcioglu ve ark., 2018). Bu nedenle çalışmamızda vitamin D seviyesi tespiti yapıldı.

Enflamasyon sırasında uyarılara karşı salgılanan sitokinlerden IL-10'un Alzheimer hastalığındaki nöroenflamasyonda yükselen değerleri (Angelopoulos ve ark., 2008; Loewenbrueck ve ark., 2010), periodontal hastalıklardaki enflamasyonda ise düşen değerleri bildirilmiştir (Bozkurt ve ark., 2006; Passoja ve ark., 2010). Enflamasyonla ilişkili olarak IL-18 değerlerinde ise Alzheimer hastalığında (Malaguarnera ve ark., 2006; Demirci ve ark., 2017) ve periodontal hastalıklarda artış saptanmıştır (Orozco ve ark., 2006; Ozcaka ve ark., 2011). Benzer şekilde rezistin değerleri de Alzheimer hastalığında (Kizilarlanoglu ve ark., 2015; Demirci ve ark., 2017) ve periodontal hastalıklarda artış göstermiştir (Furugen ve ark., 2008; Rezaei Esfahrood ve ark., 2018). Bu nedenle periodontitisin Alzheimer hastalığında serum ve tükürük IL-10, IL-18, rezistin seviyelerine olan etkisini araştırmayı hedefledik.

Hafif kognitif bozukluk durumunun zamanla Alzheimer hastalığına dönüşebilmesinin yanında *Lewy* cisimcikli demansa veya frontotemporal demansa dönüşebilmesi ve etiyolojisinde depresyon, vasküler, metabolik sebeplerin yer alabilmesi (Meyer ve ark., 2002) nedeniyle, ileri evre Alzheimer hastalarında da işlemler esnasında yaşanabilecek kooperasyon güçlüğü nedeniyle çalışmamız hafif/orta evre Alzheimer hastalarından oluşturuldu.

Periodontal hastalıkların ilerleyişi doğrudan veya dolaylı olarak çevresel, kazanılmış ve genetik faktörlerden etkilenmekte buna bağlı olarak konak cevabı değişmektedir (Page ve ark., 1997). Periodontal hastalıklar solunum sistemi hastalığı, kronik böbrek hastalığı, romatoid artrit, bilişsel gerileme, obezite, metabolik sendrom ve kanser gibi sistemik hastalık ve durumlardan etkilenmektedir (Linden ve ark., 2013). Sigara kullanımına bağlı periodontal hastalıkların görülme sıklığı ve şiddeti artmakla birlikte (Preber ve Bergstrom, 1986), konağın enflamatuvar ve immün cevabı değişmektedir (Koundouros ve ark., 1996). Bu nedenle Alzheimer hastalığı dışında sistemik hastalığı olan ve sigara kullanan bireyler çalışmamızın ikinci aşamasına dahil edilmedi.

Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi gören ve antibiyotik, antiinflamatuvar, kortikosteroid gibi periodontal durumu etkileyecek ilaç kullanımı olan bireyler çalışmanın ikinci aşamasına dahil edilmedi (Armitage, 1999; Deas ve Mealey, 2010).

Türkiye’de Alzheimer hastalarında yapılan bir çalışmada diş sayısı ortalaması 5,07 bulunmuştur (Hatipoglu ve ark., 2011). Türkiye’de 68 il 250 yerleşim yerinden Dünya Sağlık Örgütü’nün yaşlı popülasyon için belirlediği 65-74 yaş aralığına sahip 1500 kişinin dahil edilmesiyle yapılan bir çalışmada ise diş sayısı ortalaması kadınlarda 6,4, erkeklerde 7,6 bulunmuştur (Gökalp ve ark., 2007). Alzheimer hastalığının kadınlarda bir buçuk - üç kat daha fazla görülmesi (Bendlin ve ark., 2010) nedeniyle çalışmanın ikinci aşamasına kadınların ortalama diş sayısı baz alınarak en az altı dişi olan bireyler dahil edildi.

Periodontitis seviyesinin doğru olarak tespit edilmesindeki güçlük nedeniyle HKÖM-APA 2012 yılında yaptıkları çalışmada S.D. ve K.A.K.’nın birlikte değerlendirilmesiyle belirledikleri hafif, orta ve şiddetli periodontitis kriterlerini tanımlamıştır (Eke ve ark., 2012). Çalışmamızın birinci ve ikinci aşamasında periodontitis seviyesi bu kriterler referans alınarak değerlendirildi. Son konsensüs raporuna göre (Papapanou ve ark., 2018) çalışmamıza dahil edilen hastaların periodontitis seviyesi stage III ve IV periodontitise karşılık gelmektedir.

Bilişsel durumun değerlendirilmesinde tüm dünyada yaygın olarak kullanılan MMSE test zaman ve yer yönelimi, kayıt belleği, dikkat, geri çağırma ve visuospanyal (görsel ve mekânsal) durumu değerlendirmektedir (Folstein ve ark., 1975). Testin geçerlilik ve güvenilirliği Türk popülasyonunda test edilmiş ve eşik değer 23/24 bulunmuştur (Güngen ve ark., 2002). Bilişsel durumu tespit etmedeki başarısı ve klinik pratikte yaklaşık on dakika gibi kısa bir sürede uygulanabilmesi sebebiyle çalışmamızda tüm hastalara MMSE test uygulanmıştır.

Çalışmamızdaki tüm hastaların periodontal durumlarını değerlendirmek için P. İ., G.İ., S.D., S.K. ve K.A.K. değerleri kaydedildi. P.İ. diş üzerindeki plak miktarı ile diş taşı varlığına bağlı olarak oral hijyen seviyesini belirlemek için kullanılmaktadır (Silness ve Loe, 1964). G.İ. dişetin renk, kıvam ve kanama varlığına göre enflamasyonun seviyesini değerlendirmek için kullanılmaktadır (Loe ve Silness, 1963). S.K. dişetindeki kanamayı yüzde şeklinde ifade ederek dişeti oluğu veya periodontal cep içerisindeki enflamasyonu değerlendirir (Lang ve ark., 1986). S.D.

periodontal hastalık varlığını ve seviyesini değerlendirmek için kullanılır. K.A.K. ise ölçüm yapılan zamana kadar gerçekleşen periodontal yıkımı değerlendirmek için kullanılır. K.A.K. ve S.D. birlikte kullanıldığında periodontal hastalık seviyesi hakkında daha fazla bilgi vermektedir (Collins ve ark., 2005; Page ve Eke, 2007).

Alzheimer hastalarında ağız sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek için OHIP ve GOHAI indeksleri kullanılmıştır (Ribeiro ve ark., 2012; Cicciu ve ark., 2013). OHIP indeksinin hastaların psikolojik durumlarından daha fazla etkilenmesi sebebiyle klinik kullanım için GOHAI indeksinin daha uygun olduğu bildirilmiştir (Kressin ve ark., 2001). Çalışmamızda geriatric popülasyona özgü tasarlanması, ağız fonksiyon problemlerini ve ağız hastalığına bağlı psikososyal etkileri değerlendirebilmesi sebebiyle GOHAI indeksi (Atchison ve Dolan, 1990) tercih edilmiştir. Bu indeksin 65 yaş ve üstü bireylerde geçerliliği ve güvenilirliği gösterilen Türkçe versiyonu (Ergul ve Akar, 2008) tüm hastalara uygulanmıştır.

Alzheimer ve periodontal hastalıklarda vücutta gelişen enflamatuvar cevabı değerlendirmek için serum, beyin omurilik sıvısı, tükürük ve dişeti oluğu sıvısı kullanılabilir (Orozco ve ark., 2006; Ozcaka ve ark., 2011; Leung ve ark., 2013; D'Anna ve ark., 2017). Çalışmamızda enflamatuvar cevabın sistemik açıdan değerlendirilmesinde biyolojik materyal olarak serum kullanıldı. Beyin omurilik sıvısı özel teknik gerektirmesi ve daha invaziv bir yöntem olması nedeniyle kullanılmadı. Enflamatuvar cevabın lokal açıdan değerlendirilmesinde ise biyolojik materyal olarak non-invaziv ve stressiz alımı sebebiyle tükürük kullanıldı. Dişeti oluğu sıvısı alımı hasta grubundaki kooperasyon güçlüğü nedeniyle tercih edilmedi.

Serum ve tükürük örnekleri tüm hastalardan klinik muayenenin yapıldığı gün sabah saatlerinde ve aç karnına alındı. Literatürde bulunan diğer çalışmalarda da benzer şekilde uyarılmamış tükürük kullanılmıştır (Ozcaka ve ark., 2011; Rezaei Esfahrood ve ark., 2018). Tükürük akış hızını tespit etmek için uyarılmamış tükürük akış hızı, bazal akış hızını yansıtmaması ve yaklaşık 14 saat ağızda bulunması (Sreebny, 2000) sebebiyle tercih edildi.

Son yıllarda sık kullanılan RT-PZR, DNA örneklerinin çoğaltımında, nükleik asit miktar tayininde ve genotiplemede kullanılan bir yöntemdir (Klein, 2002). Floresan işaretli boya veya probler kullanılarak oluşan DNA ile floresanın orantılı şekilde arttığı ve bu sayede çoğaltımın eş zamanlı görünür kılınıp monitörize

edilebildiği bir tekniktir (Kubista, 2008). RT-PZR çok daha hızlı ve güvenilir sonuçlar vermesi sebebiyle konvansiyonel PZR yöntemine kıyasla daha çok tercih edilmektedir (Wilhelm ve Pingoud, 2003). Ayrıca bu yöntem ile biyolojik örneğin çok az miktarlarıyla bile hassas sonuçlar elde edilebilmektedir (Bustin ve Mueller, 2005).

Vitamin D seviyesinin ölçümü için en güvenilir parametre olarak kabul edilen, yaklaşık iki-üç haftalık yarı ömrü bulunan ve vitaminin inaktif formu olan 25OHD<sub>3</sub> seçildi (Holick, 2007). Seviyenin belirlenmesinde yöntem olarak ise daha önce pratik kullanımı nedeniyle tercih edilen, hızlı ve güvenilir sonuçlar verdiği bildirilen CLIA yöntemi kullanıldı (Dursun ve ark., 2016; Gezen-Ak ve ark., 2017).

Antijen antikor reaksiyonunun enzimatik aktivite ile ölçülmesi esasına dayanan ELISA testinin en sık kullanılan şekli *sandwich* ELISA yöntemidir (Fung, 2007). Yüksek standartlara sahip ELISA kitlerinin otomatik olarak çalışabilmesi hız ve verimi artırmakta, insan hatasını azaltmaktadır (Fung, 2002). Serum ve tükürük IL-10, IL-18, rezistin seviyeleri *sandwich* ELISA yöntemi ile belirlendi.

Çalışmamız Alzheimer hastalığına sahip ve nörolojik olarak sağlıklı bireylerde periodontal durumun, ağız sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesinin, ApoEε4 taşıma durumunun, vitamin D seviyesinin karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği ve periodontitisin Alzheimer hastalığında serum ve tükürük IL-10, IL-18, rezistin seviyelerine olan etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Çalışmamızda tüm Alzheimer hastalarının yaş ortalaması 72,68 bulundu. Türkiye’de yapılan bir çalışmada bu ortalama 67,61 bulunmuştur (Hatipoglu ve ark., 2011). Literatürde Alzheimer hastalığı ile incelediğimiz parametrelerin farklı ülkelerde araştırıldığı çalışmalarda hastaların yaş ortalamasının 65-85 arasında değiştiği görülmektedir (Ship ve Puckett, 1994; Sumi ve ark., 2012; Syrjala ve ark., 2012; Chen ve ark., 2014; Rolim Tde ve ark., 2014). Çalışmamız bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Tüm Alzheimer hastalarında kadınların oranı %48,3 bulundu. Çalışmamız Türkiye’de yapılan ve bu oranın %50 bulunduğu çalışma ile benzerlik göstermektedir (Kizilarlanoglu ve ark., 2015). Literatürde Türkiye dışındaki çalışmalarda Alzheimer hastalarında kadınların oranını bizim çalışmamızla benzer (%54,3) (Aragon ve ark., 2018), yüksek (%74,3, %78) (Sparks Stein ve ark., 2012;

Tiisanoja ve ark., 2019) veya düşük (%16, %41) (Cestari ve ark., 2016; Ide ve ark., 2016) bulan çalışmalar mevcuttur.

Çalışmamızda Alzheimer hastalarında ilköğretim ve altı eğitim düzeyine sahip hastaların oranı %76,6 olarak bulundu. Bu oran Brezilya'da yapılan bir çalışmada %84 (Cestari ve ark., 2016), Çin'de yapılan bir çalışmada ise %88,7 (Chen ve ark., 2014) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda daha düşük bulunan bu oranın, çalışmamızdaki Alzheimer hastalarının yaş ortalamasının diğer iki çalışmadaki yaş ortalamalarından daha düşük olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Alzheimer hastalarına ait diş sayısı ortalaması  $11,45 \pm 8,49$  olarak bulundu. Literatürde farklı ülkelerde yapılmış 4-19 arasında değişen ortalamaların olduğu çalışmalar mevcuttur (Cicciu ve ark., 2013; Campos ve ark., 2016; Cestari ve ark., 2016; Aragon ve ark., 2018; Tiisanoja ve ark., 2019). Çalışmamız bu değerler içindedir. Alzheimer hastalarında dişsizlik oranı %13,3 bulundu. Bu oran çalışmamızla benzer yaşlara sahip Alzheimer hastalarında daha yüksek (%50, %36) bulunmuştur (Ribeiro ve ark., 2012; Cestari ve ark., 2016).

Tüm Alzheimer hastalarının periodontal durumları değerlendirildiğinde %81,7 oranında periodontitis tespit edildi. Periodontitis teşhisi için 1999 sınıflamasını kullanarak Cestari ve ark. (Cestari ve ark., 2016) yaptığı çalışmada bu oranı %40, Rolim ve ark. (Rolim Tde ve ark., 2014) ise %58,6 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda literatürden yüksek bulunan bu oranın, periodontitis teşhisi için S.D. ve K.A.K.'nın birlikte değerlendirildiği daha hassas bir sınıflama kullanmamızla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Alzheimer hastalarında geç başlangıçlı (%68,3) ve sporadik (%71,7) vakalar literatür bilgisiyle uyumlu olarak çoğunluğu oluşturdu (Bekris ve ark., 2010; Alonso Vilatela ve ark., 2012).

Çalışmamızda kontrol grubu, Alzheimer ve periodontal hastalık için risk faktörü kabul edilen yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi (Mayeux, 2003; Wellapuli ve Ekanayake, 2017) açısından benzer şekilde oluşturuldu.

Alzheimer hastaları kontrol grubuna kıyasla daha az sayıda dişe sahipti. Literatürde diş sayısının bizim çalışmamıza benzer şekilde daha az bulunduğu (Ribeiro ve ark., 2012; Campos ve ark., 2016; Aragon ve ark., 2018) veya benzer (Tiisanoja ve ark., 2019) bulunduğu çalışmalar mevcuttur. Alzheimer hastalarında

daha az bulunan diş sayısı ortalamasının, hastalığın ilerlemesiyle beraber azalan motor fonksiyonlara bağlı ağız bakımındaki düşüş ve dental tedavi geçmişinde tercih edilen radikal çekim kararları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Alzheimer hastalarında günde  $\geq 2$  kere diş fırçalama alışkanlığı oranı kontrol grubundan daha düşüktü. İspanya’da yapılan bir çalışmada bu oran bizim çalışmamıza benzer şekilde Alzheimer hastalarında daha düşük bulunmuştur (Aragon ve ark., 2018). Alzheimer hastalığına bağlı azalan kişisel bakım rutinini gerçekleştirme becerisinin ve unutkanlık durumunun bu orandaki düşüklüğe sebep olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda vaka kontrol arasında anlamlı fark tespit edilen GOHAI skoru ortalaması Alzheimer hastalarında  $45,41 \pm 4,79$  kontrol grubunda  $51,65 \pm 5,65$  bulundu. Amerika’da yapılan ve çalışmamıza benzer şekilde farklılık tespit eden bir çalışmada bu ortalama Alzheimer hastalarında  $51,0 \pm 4,8$ , kontrol grubunda  $55,1 \pm 4,7$  bulunmuştur (Lee ve ark., 2013). Literatürde GOHAI skorunu Alzheimer ve kontrol grubu hastalarında benzer (Ribeiro ve ark., 2012; Campos ve ark., 2016) veya Alzheimer hastalarında daha yüksek (Campos ve ark., 2018) bulan çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda Alzheimer hastalarının daha az sayıda dişe ve tükürük akış hızına sahip olmasının, hastaların ağız fonksiyonlarını ve protez kullanma toleranslarını etkileyerek ağız sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesinde düşüşe neden olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca Alzheimer hastalığına nöropsikiyatrik semptom olarak sıklıkla eşlik eden depresyonun (Yang ve Kwak, 2016) hastaların ağız sağlığıyla ilişkili olarak algıladıkları yaşam kalitesini düşürmüş olabileceği diğer bir varsayımdır. Midi ve ark.’nın (Midi ve ark., 2011) Alzheimer hastalarında nörolojik motor fonksiyonun yeterliliğine dair diadokinetik konuşma hızını değerlendirdikleri çalışmada bu değeri Alzheimer hastalarında daha düşük bulması, Alzheimer hastalarında tespit edilen daha düşük GOHAI skorunun hastaların GOHAI sorularına karşı kendilerini ifade etme becerilerindeki düşüşle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Alzheimer hastalarının tükürük akış hızı ortalaması ( $0,23 \pm 0,12$  mL/dk) kontrol grubundan ( $0,34 \pm 0,16$  mL/dk) daha düşük bulundu. Çalışmamız tükürük akış hızı ortalamasının Alzheimer hastalarında daha düşük bulunduğu İspanya’da yapılan bir çalışmayla, Alzheimer ( $0,20 \pm 0,30$  mL/dk) ve kontrol grubu ( $0,30 \pm 0,20$  mL/dk)

verileri açısından benzerdir (Aragon ve ark., 2018). Literatürde çalışmamıza benzer şekilde Alzheimer hastalarında tükürük akış hızını daha düşük bulan çalışmalar mevcuttur (Ship ve ark., 1990; Leal ve ark., 2010). Çalışmamızda benzer yaşlara sahip vaka ve kontrol grubunda tükürük akış hızı ortalamasında tespit edilen bu farklılığın, Alzheimer hastalarında ağız kuruluğu yapan ilaç kullanım sayısının daha yüksek olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda Alzheimer hastaları ve bu hastaların periodontitis seviyelerine benzer şekilde oluşturulan kontrol grubunun periodontal parametre skorları benzer bulundu. Literatürde çalışmamızda değerlendirilen P.İ., G.İ., S.D., S.K. ve K.A.K. skorlarını Alzheimer ve kontrol grubu hastalarında benzer bulan bir çalışma mevcuttur (Cestari ve ark., 2016). Çalışmamızdaki Alzheimer ve kontrol grubuna ait periodontal parametre skorları da bu çalışma ile benzerdir. Martande ve ark.'nın (Martande ve ark., 2014) yaptığı çalışmada ise periodontal parametre skorları Alzheimer hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda bulunan K.A.K. değerlerinin fizyolojik sınırlarda olan cep derinliği ve yaşa veya periodontal hastalığa bağlı gelişen kemik kaybını dişetin takip etmesiyle gelişen dişeti kenarı konum değişikliği değerlerinden oluştuğu düşünülmektedir. Ayrıca Alzheimer hastalarının günde  $\geq 2$  kere diş fırçalama alışkanlığı kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen periodontal parametre skorlarının her iki grupta benzer bulunması bu durumun Alzheimer hastalarında daha az sayıda diş bulunmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen 60 Alzheimer hastasında ApoE $\epsilon$ 4 taşıma oranı %33,3 bulundu. Türkiye popülasyonunda Alzheimer hastalarının ApoE genotiplerinin değerlendirildiği ve 68 Alzheimer hastasının dahil edildiği çalışmada ApoE $\epsilon$ 4 taşıma oranı %29,4 bulunmuştur (Yokeş ve ark., 2005). Dursun ve ark.'nın (Dursun ve ark., 2016) 94 Alzheimer hastası ile yaptığı çalışmada ise bu oran %40,4 bulunmuştur. Çalışmamız bu oranlarla uyumludur.

ApoE $\epsilon$ 4 taşıyanların %80'i geç başlangıçlı, %70'i sporadik vakaları oluşturdu. Geç başlangıçlı vakaların ise %39,2'si ApoE $\epsilon$ 4 taşıyordu. Bu bulgular literatürdeki ApoE $\epsilon$ 4 taşımanın geç başlangıçlı ve sporadik vakalarla ilişkili olduğu ve geç başlangıçlı vakaların yaklaşık %50'sini oluşturduğu bilgisiyle uyumludur (Alonso Vilatela ve ark., 2012). Alaylıoğlu ve ark.'nın (Alaylıoğlu ve ark., 2016) yaptığı

çalışmada geç başlangıçlı vakalarda ApoEε4 taşıma oranı %30,1, Dursun ve ark.'nın (Dursun ve ark., 2016) yaptığı çalışmada %33,3 bulunmuştur. Çalışmamız bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Alzheimer hastalarında ApoEε4 taşıyanların yaş ve ağız kuruluğu yapan ilaç kullanım sayısı ApoEε4 taşımayanlarla benzer olmasına rağmen tükürük akış hızları daha düşük bulundu. Santral sinir sistemindeki nörodejenerasyonla ilişkili bulunan ApoEε4'ün (Horsburgh ve ark., 2000) periferik sinir sistemindeki etkisini araştırmak için farelerde yapılan bir çalışmada, ApoEε4 ekspresyonunun sinir hasarını takiben nöromüsküler bağlantı reinnervasyonunu ve sonrasında periferik sinir rejenerasyonunu ApoEε3 ekspresyonuna kıyasla daha yüksek oranda bozduğu tespit edilmiştir (Comley ve ark., 2011). ApoEε4 taşımanın tükürük bezinin periferik sinir sistemine bağlı otonom sinir sistemiyle sağlanan innervasyonunu bozarak tükürük akış hızında düşüklüğe neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca ağız ve göz kuruluğu semptomlarıyla karakterize kronik enflamatuvar otoimmün bir hastalık olan primer Sjögren sendromu (Hulkkonen ve ark., 2001) bulunan hastalarda ApoE genotiplerinin etkisinin incelendiği bir çalışmada ApoEε4 taşımanın hastalığın başlama yaşını düşürdüğü tespit edilmiştir (Pertovaara ve ark., 2004). ApoEε4 taşımanın enflamatuvar veya otoimmün mekanizmalarla tükürük bezi fonksiyonunu etkileyebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubunda daha düşük tespit edilen ApoEε4'ü taşıma oranı %7,5 bulundu. Türkiye'de yapılan çalışmalarda kontrol grubunda bu oran %15,7 (Yokeş ve ark., 2005), %16,9 (Alaylıoğlu ve ark., 2016), %17,1 (Dursun ve ark., 2016) bulunmuştur. Çalışmamızda daha düşük tespit edilen bu oranın diğer çalışmalardan farklı olarak kontrol grubumuzun periodontitisli hastalardan oluşması ve sayısının diğer çalışmalardan daha az olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Vitamin D kullanmayan Alzheimer hastalarının ApoEε4 taşıma, Alzheimer başlama yaşı ve aile hikayesi durumlarına göre vitamin D seviyeleri benzer bulundu. Dursun ve ark.'nın (Dursun ve ark., 2016) yaptığı çalışmada da Alzheimer hastalarında ApoEε4 taşıma ve başlama yaşına göre vitamin D seviyeleri benzer bulunmuştur fakat geç başlangıçlı Alzheimer hastaları ayrı olarak incelendiğinde ApoEε4 taşımayanlarda vitamin D seviyesi daha düşük tespit edilmiştir. Çalışmamız



ApoEε4 taşıma durumuna ve başlama yaşına göre vitamin D seviyelerinde fark bulunmaması ve iki çalışmamadaki vitamin D seviyelerinin benzer olması sebebiyle bu çalışma ile uyumludur. Ancak bizim çalışmamızda geç başlangıçlı Alzheimer hastalarının vitamin D seviyeleri ApoEε4 taşıma durumuna göre değerlendirilmek istendiğinde ortaya çıkan sayıların sağlıklı bir istatistiğe izin vermemesi nedeniyle bu değerlendirme yapılamadı.

Vitamin D kullanmayan Alzheimer hastalarında vitamin D seviyesi ortalaması  $17,12 \pm 7,77$  ng/mL, kontrol grubu hastalarında  $16,77 \pm 8,14$  ng/mL bulundu. Çoğunda vitamin D eksikliği tespit edilen Alzheimer ve kontrol grubu hastalarının vitamin D seviyeleri benzer bulundu. Dursun ve ark.'nın (Dursun ve ark., 2016) yaptığı çalışmada Alzheimer hastalarında vitamin D seviyesi ( $14,4 \pm 9,3$  ng/mL) kontrol grubu hastalarına ( $18,5 \pm 8,6$  ng/mL) göre daha düşük bulunmuştur, Alzheimer ve kontrol grubu hastalarında vitamin D eksikliği tespit edilmiştir. Çalışmamızda Alzheimer ve kontrol grubunda benzer bulunan vitamin D seviyesinin, Alzheimer hastalarının bakımlarıyla ilgilenen kişilerin vitamin D kullanım durumuyla ilgili hastanın medikal geçmişine hakim olmamasına bağlı yanlış bilgi vermesi ve kontrol grubu hastalarının sistemik sağlıklı olması nedeniyle düzenli doktor kontrolünde bulunmamalarına bağlı vitamin D eksikliğinin tespit edilememesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Vitamin D seviyesi Alzheimer ve kontrol grubunda orta ve şiddetli periodontitis seviyelerinde benzerdi, Alzheimer ve kontrol grubu arasında fark yoktu. Kontrol grubunda orta seviyede periodontitis bulunanlarda vitamin D seviyesi ortalaması  $19,50 \pm 6,69$  ng/mL, şiddetli periodontitis bulunanlarda  $15,41 \pm 8,59$  ng/mL olarak tespit edildi. Türkiye'de yapılan bir çalışmada yaş ortalaması  $39,43 \pm 4,7$  olan kronik periodontitisli bireylerde vitamin D seviyesi ortalaması benzer olarak  $16,13 \pm 8,3$  ng/mL bulunmuştur (Anbarcioglu ve ark., 2018). Porto Riko'da yaş ortalaması  $47,6 \pm 8,7$  olan kronik periodontitisli bireylerde bu seviye  $18,5 \pm 4,6$  ng/mL bulunmuştur (Abreu ve ark., 2016). Finlandiya'da ise yaş ortalaması  $46,3 \pm 13,5$  olan kronik periodontitisli bireylerde yapılan çalışmada bu seviye  $41,9 \pm 16,3$  ng/mL olarak tespit edilmiştir (Antonoglou ve ark., 2015). Vitamin D seviyesinin yaş, coğrafi lokasyon ve popülasyondan etkilenebilmesi kıyaslama yapmamızı güçleştirmekle birlikte, çalışmamız yaş ortalaması daha yüksek bireylerden

oluşmasına rağmen kronik periodontitislilerde vitamin D seviyesi Türkiye ve Porto Riko’da bulunan seviyelerle benzerdir.

Çalışmamızda kontrol grubunda düşük tükürük akış hızına sahip olanların vitamin D seviyesi daha düşük tespit edildi. Peterfy ve ark (Peterfy ve ark., 1988) 8 hafta boyunca vitamin D eksik diyet uyguladıkları sıçanlarda uyarılmış tükürük akış hızının %57 azaldığını ve vitamin D tedavisiyle akışın normal seviyeye döndüğünü tespit etmiştir. Japonya’da yaş ortalaması 80 olan 352 kişinin değerlendirildiği çalışmada hiposalivasyon tespit edilen grupta, tükürük akış hızı normal olan gruba göre vitamin D alımının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Iwasaki ve ark., 2016). Bu çalışmalar ışığında vitamin D’nin tükürük bezi sinir uyarımı veya fonksiyonu üzerine etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda Alzheimer ve kontrol grubunun serum ve tükürük IL-10 seviyeleri benzer bulundu. Bununla birlikte bu seviyeler Alzheimer ve kontrol grubunda periodontitis seviyelerine göre analiz edildiğinde grup içi ve gruplar arasında herhangi bir fark tespit edilmedi. Gezen-Ak ve ark. (Gezen-Ak ve ark., 2013) yaptığı çalışmada da Alzheimer ve nörolojik sağlıklı grubun serum IL-10 seviyeleri arasında fark tespit etmemiştir. Ancak serum IL-10 seviyesini Alzheimer hastalarında daha yüksek tespit eden çalışmalar mevcuttur (Angelopoulos ve ark., 2008; Leung ve ark., 2013). Periodontitis varlığında serum IL-10 seviyesinin düştüğü (Passoja ve ark., 2010; Acharya ve ark., 2015) ve yükseldiği (Górska ve ark., 2003) çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamız Türkiye’de yapılan çalışmayla uyumlu olmakla birlikte Alzheimer ve kontrol grubu arasında fark bulunmamasının diğer çalışmalardan farklı olarak Alzheimer ve kontrol grubu hastalarında periodontitis varlığının serum IL-10 seviyelerine farklı etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Tükürük IL-10 seviyesini sistemik sağlıklı periodontitisi olan bireylerde periodontitisi olmayanlara göre daha düşük (Gumus ve ark., 2014) veya benzer (Chauhan ve ark., 2016) bulan çalışmalar mevcuttur ancak literatürde Alzheimer hastalarının tükürük IL-10 seviyelerine dair herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Çalışmamızın Alzheimer hastalarında tükürük IL-10 seviyelerine dair yapılan ilk çalışma olması ve çalışmamızda periodontitisi olmayan Alzheimer ve kontrol gruplarının bulunmaması bu seviyenin daha detaylı yorumlanabilmesini güçleştirmektedir.

Çalışmamızda serum IL-18 seviyesi Alzheimer hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Bu seviyeler Alzheimer ve kontrol grubunda periodontitis seviyelerine göre analiz edildiğinde ise grup içi ve gruplar arasında fark tespit edilmedi. Türkiye’de yapılan bir çalışma da çalışmamıza benzer olarak Alzheimer hastalarında serum IL-18 seviyesini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuştur (Demirci ve ark., 2017). Literatürde bu seviye farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda da Alzheimer hastalarında daha yüksek bulunmuştur (Malaguarnera ve ark., 2006; Chen ve ark., 2014). Çalışmamızın sonucu tüm bu çalışmalar ile uyumludur. Özçaka ve ark.’nın (Ozcaka ve ark., 2011) yaptıkları çalışmada kronik periodontitisli ve sağlıklı kontrollerde serum IL-18 seviyesini benzer bulması, uyumlu olarak çalışmamızda da periodontitis seviyesine göre serum IL-18 seviyesinin değişmemesi, Alzheimer hastalarında daha yüksek bulunan serum IL-18 seviyesinin Alzheimer hastalığının patolojisine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Alzheimer ve kontrol grubunun tükürük IL-18 seviyeleri benzer bulundu. Bununla birlikte bu seviyeler Alzheimer ve kontrol grubunda periodontitis seviyelerine göre analiz edildiğinde grup içi ve gruplar arasında herhangi bir fark tespit edilmedi. Tükürük IL-18 seviyesini sistemik sağlıklı periodontitisli olan bireylerde periodontitisli olmayanlara göre daha yüksek bulan çalışmalar mevcuttur (Ozcaka ve ark., 2011; Banu ve ark., 2015). Ancak literatürde Alzheimer hastalarının tükürük IL-18 seviyelerine dair herhangi bir çalışmaya ise rastlanamamıştır. Çalışmamızın Alzheimer hastalarında tükürük IL-18 seviyelerine dair yapılan ilk çalışma olması ve çalışmamızda periodontitisli olmayan Alzheimer ve kontrol gruplarının bulunmaması bu seviyenin daha detaylı yorumlanabilmesini güçleştirmektedir.

Çalışmamızda Alzheimer ve kontrol grubu hastalarında serum rezistin seviyeleri benzer bulundu. Bu seviyeler Alzheimer ve kontrol grubunda periodontitis seviyelerine göre analiz edildiğinde grup içi fark tespit edilmezken gruplar arasında orta seviye periodontitis bulunan Alzheimer hastalarında serum rezistin seviyesi orta seviye periodontitis bulunan kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Türkiye’de yapılan iki çalışmada serum rezistin seviyesi Alzheimer hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Kizilarslanoglu ve ark., 2015; Demirci ve ark.,

2017). Literatürde serum rezistin seviyesinin periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek (Furugen ve ark., 2008; Saito ve ark., 2008; Patel ve Raju, 2014) veya benzer (Devanoorkar ve ark., 2012; Sete ve ark., 2015) bulunduğunun bildirilmesi periodontitisin serum rezistin seviyesini nasıl etkileyeceği konusunda net bir görüş ortaya koymayı güçleştirmektedir. Çalışmamızda sadece orta seviyede periodontitis bulunan Alzheimer hastalarında kontrol grubundan daha yüksek serum rezistin seviyesi tespit edilmesi, periodontitis varlığının serum rezistin değerini Alzheimer hastalarında kontrol grubuna göre daha çok yükselttiğini fakat şiddetli periodontitis durumunun bu değeri değiştirmedini düşündürmektedir. Ayrıca şiddetli periodontitise sahip hastaların sayısının Alzheimer ve kontrol grubunda daha çok olmasının Alzheimer ve kontrol grubunun serum rezistin seviyelerinin benzer bulunmasına neden olmuş olabileceği düşünülmektedir.

Alzheimer ve kontrol grubunun tükürük rezistin seviyeleri benzer bulundu. Bu seviyeler Alzheimer ve kontrol grubunda periodontitis seviyelerine göre grup içi analiz edildiğinde tükürük rezistin seviyesi Alzheimer hastalarında şiddetli periodontitis olanlarda orta seviyede periodontitis olanlara göre daha yüksek bulundu. Gruplar arasında ise fark tespit edilmedi. Tükürük rezistin seviyesinin periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Al-Hamoudi ve ark., 2018; Rezaei Esfahrood ve ark., 2018). Ancak literatürde Alzheimer hastalarının tükürük rezistin seviyelerini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Çalışmamızda Alzheimer hastalarında şiddetli periodontitis varlığında daha yüksek tespit edilen tükürük rezistin seviyesinin, kontrol grubundan farklı şekilde periodontitis varlığından ziyade enflamatuvar durumun şiddetinin artmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda Alzheimer ve kontrol grubunda ApoEε4 taşıma oranı orta ve şiddetli periodontitislielerde benzer bulundu. Çalışmamıza benzer şekilde Ide ve ark. (Ide ve ark., 2016) periodontitisi olan ve olmayan Alzheimer hastalarında yaptıkları çalışmada ApoEε4 varlığıyla periodontal parametreler arasında anlamlı bir fark tespit etmemiştir.

Klinik ve biyokimyasal parametrelerin ilişkisi incelendiğinde MMSE değeri ile GOHAI skoru ve diş sayısı arasında pozitif, serum IL-18 seviyesi arasında negatif korelasyon bulundu ( $p<0,05$ ). Bu durumun çalışmamızda Alzheimer hastalarında

bulunan daha düşük GOHAI skorunu, diş sayısı varlığını ve daha yüksek tespit edilen serum IL-18 seviyesini doğruladığı düşünülmektedir.

GOHAI skoru ise diş sayısı ile pozitif, P.İ. ve G.İ. ile negatif korelasyona sahiptir ( $p<0,05$ ). Çalışmamızda yaşam kalitesini daha düşük bulduğumuz Alzheimer grubunda diş sayısını da daha düşük bulmamızın ikisi arasındaki ilişkiyi doğruladığı düşünülmektedir. Ayrıca P.İ. ve G.İ. değerlerindeki artışın yaşam kalitesini düşürebileceğini düşündürmektedir.

Serum IL-18 seviyesi ile serum rezistin seviyesi arasında pozitif bir ilişki tespit edildi ( $p<0,05$ ). Çalışmamıza benzer şekilde Demirci ve ark. (Demirci ve ark., 2017) yaptıkları çalışmada Alzheimer hastalarında serum IL-18 ve rezistin seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Bu ilişkinin serum IL-18 seviyesini daha yüksek bulduğumuz Alzheimer grubunda, benzer periodontitis seviyesine sahip kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilen serum rezistin seviyesini doğruladığı düşünülmektedir.

Tükürük rezistin seviyesi ile G.İ., S.D., S.K. ve tükürük IL-18 seviyesi arasında pozitif ilişki tespit edildi ( $p<0,05$ ). Tükürük IL-18 seviyesi ise P.İ. ve S.D. ile pozitif, Alzheimer başlama yaşı ile negatif korelasyona sahiptir ( $p<0,05$ ). Bu durumun Alzheimer hastalarında periodontitisin şiddetlenmesiyle tükürük rezistin seviyesindeki artışı doğruladığı düşünülmektedir. Tüm bu ilişkiler ışığında enflamasyon artışının tükürük IL-18 seviyesini artırabileceği ve bu artışın Alzheimer başlama yaşını düşürebileceği fikrini akla getirmektedir.

Sonuç olarak,

- GOHAI skoru ve tükürük akış hızının Alzheimer hastalarında daha düşük olduğu gösterildi.
- ApoEε4 taşımanın Alzheimer hastalığında bir risk faktörü olduğu doğrulandı. Ayrıca ApoEε4 varlığının tükürük akış hızını düşürdüğü tespit edildi.
- Alzheimer ve kontrol grubunun benzer vitamin D seviyelerine ve vitamin D eksikliğine sahip olduğu gösterildi.
- Kontrol grubunda vitamin D eksikliğinin tükürük akış hızında düşüklüğe neden olduğu bulundu.
- Alzheimer hastalarında daha yüksek bulunan serum IL-18 seviyesinin periodontitisli bireylerde Alzheimer hastalığında belirleyici olabileceği gösterildi.
- Orta seviyede periodontitis varlığının serum rezistin seviyesini Alzheimer hastalarında daha çok arttırdığı tespit edildi.
- Alzheimer hastalarında periodontitisin şiddetlenmesiyle tükürük rezistin seviyelerinde artış tespit edildi.
- Serum IL-18 seviyesi ile serum rezistin seviyesi arasında, tükürük IL-18 seviyesi ile tükürük rezistin seviyesi ve Alzheimer başlama yaşı arasında tespit edilen korelasyonları değerlendirmek adına periodontitisi olmayan Alzheimer ve kontrol grubunun da bulunduğu ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 8. KAYNAKLAR

Abe T, Hara Y, Aono M. Penetration, clearance and retention of antigen en route from the gingival sulcus to the draining lymph node of rats. *J Periodontal Res.* 1991;26(5): 429-439.

Abreu OJ, Tatakis DN, Elias-Boneta AR, Lopez Del Valle L, Hernandez R, Pousa MS, Palacios C. Low vitamin D status strongly associated with periodontitis in Puerto Rican adults. *BMC Oral Health.* 2016;16(1): 89.

Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV. Effect of scaling and root planing on serum interleukin-10 levels and glycemc control in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Indian Soc Periodontol.* 2015;19(2): 188.

Al-Hamoudi N, Abduljabbar T, Mirza S, Al-Sowygh ZH, Vohra F, Javed F, Akram Z. Non-surgical periodontal therapy reduces salivary adipocytokines in chronic periodontitis patients with and without obesity. *J Investig Clin Dent.* 2018;9(2): e12314.

Alam Q, Alam MZ, Mushtaq G, Damanhoury GA, Rasool M, Kamal MA, Haque A. Inflammatory process in Alzheimer's and Parkinson's diseases: central role of cytokines. *Curr Pharm Des.* 2016;22(5): 541-548.

Alaylıoğlu M, Gezen-Ak D, Dursun E, Bilgiç B, Hanagasi H, Ertan T, Gürvit H, Emre M, Eker E, Uysal Ö, Yılmaz S. The association between clusterin and APOE polymorphisms and late-onset Alzheimer disease in a Turkish cohort. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2016;29(4): 221-226.

Alonso Vilatela ME, Lopez-Lopez M, Yescas-Gomez P. Genetics of Alzheimer's disease. *Arch Med Res.* 2012;43(8): 622-631.

Alzheimer A. Über einen eigenartigen schweren erkrankungsprozess der hirnde. *Neurologisches Centralblatt.* 1906;25: 1134.

Anbarcioglu E, Kirtiloglu T, Ozturk A, Kolbakir F, Acikgoz G, Colak R. Vitamin D deficiency in patients with aggressive periodontitis. *Oral Dis.* 2018;25(1): 242-249.

Angelopoulos P, Agouridaki H, Vaiopoulos H, Siskou E, Doutsou K, Costa V, Baloyiannis SI. Cytokines in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Int J Neurosci.* 2008;118(12): 1659-1672.

Annweiler C, Fantino B, Schott AM, Krolak-Salmon P, Allali G, Beauchet O, Yamaguchi N. Vitamin D insufficiency and mild cognitive impairment: cross-sectional association. *Eur J Neurol.* 2012;19(7): 1023-1029.

Annweiler C, Herrmann FR, Fantino B, Brugg B, Beauchet O. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol*. 2012;25(3): 121-127.

Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, Beauchet O, Yamaguchi N. Serum vitamin D deficiency as a predictor of incident non-Alzheimer dementias: A 7-year longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;32: 273-278.

Antonoglou GN, Knuutila M, Niemela O, Raunio T, Karttunen R, Vainio O, Hedberg P, Ylostalo P, Tervonen T. Low serum level of 1,25(OH)<sub>2</sub> D is associated with chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2015;50(2): 274-280.

APA. Parameter on chronic periodontitis with slight to moderate loss of periodontal support. *J Periodontol*. 2000;71(5 Suppl): 853-855.

Aragon F, Zea-Sevilla MA, Montero J, Sancho P, Corral R, Tejedor C, Frades-Payo B, Paredes-Gallardo V, Albaladejo A. Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. *Clin Oral Investig*. 2018;22(9): 3061-3070.

Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4(1): 1-6.

Atchison KA, Dolan TA. Development of the geriatric oral health assessment index. *J Dent Educ*. 1990;54(11): 680-687.

Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW, Jr., Zaza S, Group GW. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454): 1490.

Axelsson J, Bergsten A, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Lonnqvist F, Lindholm B, Nordfors L, Alvestrand A, Stenvinkel P. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney Int*. 2006;69(3): 596-604.

Banu S, Jabir NR, Mohan R, Manjunath NC, Kamal MA, Kumar KR, Zaidi SK, Khan MS, Tabrez S. Correlation of Toll-like receptor 4, interleukin-18, transaminases, and uric acid in patients with chronic periodontitis and healthy adults. *J Periodontol*. 2015;86(3): 431-439.

Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23(4): 213-227.

Bendlin BB, Carlsson CM, Gleason CE, Johnson SC, Sodhi A, Gallagher CL, Puglielli L, Engelman CD, Ries ML, Xu G, Wharton W, Asthana S. Midlife predictors of Alzheimer's disease. *Maturitas*. 2010;65(2): 131-137.



Beuscher HU, Rausch UP, Otterness IG, Rollinghoff M. Transition from interleukin 1 beta (IL-1 beta) to IL-1 alpha production during maturation of inflammatory macrophages in vivo. *J Exp Med.* 1992;175(6): 1793-1797.

Bogardus ST, Richardson E, Maciejewski PK, Gahbauer E, Inouye SK. Evaluation of a guided protocol for quality improvement in identifying common geriatric problems. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(2): 328-335.

Bossu P, Ciaramella A, Salani F, Bizzoni F, Varsi E, Di Iulio F, Giubilei F, Gianni W, Trequatrini A, Moro ML, Bernardini S, Caltagirone C, Spalletta G. Interleukin-18 produced by peripheral blood cells is increased in Alzheimer's disease and correlates with cognitive impairment. *Brain Behav Immun.* 2008;22(4): 487-492.

Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, Segaert S, Verstuyf A. Vitamin D metabolism and action. *Osteoporos Int.* 1998;8: 13-19.

Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev.* 1995;16(2): 200-257.

Bowen WH. Nature of plaque. *Oral Sci Rev.* 1976;9: 3-21.

Bozkurt FY, Yetkin Ay Z, Berker E, Tepe E, Akkus S. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Cytokine.* 2006;35(3-4): 180-185.

Briones TL, Darwish H. Vitamin D mitigates age-related cognitive decline through the modulation of pro-inflammatory state and decrease in amyloid burden. *J Neuroinflammation.* 2012;9: 244.

Bustin SA, Mueller R. Real-time reverse transcription PCR (qRT-PCR) and its potential use in clinical diagnosis. *Clin Sci (Lond).* 2005;109(4): 365-379.

Cacabelos R, Alvarez XA, Fernandez-Novoa L, Franco A, Manges R, Pellicer A, Nishimura T. Brain interleukin-1 beta in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1994;16(2): 141-151.

Campos CH, Ribeiro GR, Rodrigues Garcia RC. Oral health-related quality of life in mild Alzheimer: patient versus caregiver perceptions. *Spec Care Dentist.* 2016;36(5): 271-276.

Campos CH, Ribeiro GR, Rodrigues Garcia RCM. Mastication and oral health-related quality of life in removable denture wearers with Alzheimer disease. *J Prosthet Dent.* 2018;119(5): 764-768.

Cankurtaran M, Arıoğul S. Alzheimer hastalığı ve demans tedavisinde yenilikler. *Türkiye Tıp Derg.* 2002;9(3): 128-136.

Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975;72(9): 3666-3670.

Cekic M, Sayeed I, Stein DG. Combination treatment with progesterone and vitamin D hormone may be more effective than monotherapy for nervous system injury and disease. *Front Neuroendocrinol*. 2009;30(2): 158-172.

Cerajewska T, West N. Could periodontitis play a role in the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Perio Insight*. 2019;9: 1-4.

Cestari JA, Fabri GM, Kalil J, Nitrini R, Jacob-Filho W, Tesseroli de Siqueira JT, Siqueira SR. Oral infections and cytokine levels in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared with controls. *J Alzheimers Dis*. 2016;54(2): 845.

Chakrabarty P, Li A, Ceballos-Diaz C, Eddy JA, Funk CC, Moore B, DiNunno N, Rosario AM, Cruz PE, Verbeeck C, Sacino A, Nix S, Janus C, Price ND, Das P, Golde TE. IL-10 alters immunoproteostasis in APP mice, increasing plaque burden and worsening cognitive behavior. *Neuron*. 2015;85(3): 519-533.

Chalmers J, Pearson A. Oral hygiene care for residents with dementia: a literature review. *J Adv Nurs*. 2005;52(4): 410-419.

Chauhan A, Yadav SS, Dwivedi P, Lal N, Usman K, Khattri S. Correlation of serum and salivary cytokines level with clinical parameters in metabolic syndrome with periodontitis. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(5): 649-655.

Chen C. Periodontitis as a biofilm infection. *J Calif Dent Assoc*. 2001;29(5): 362-369.

Chen JM, Jiang GX, Li QW, Zhou ZM, Cheng Q. Increased serum levels of interleukin-18, -23 and -17 in Chinese patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014;38(5-6): 321-329.

Cherniack EP, Florez H, Roos BA, Troen BR, Levis S. Hypovitaminosis D in the elderly: from bone to brain. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(6): 366-373.

Cicciu M, Maticena G, Signorino F, Brugaletta A, Cicciu A, Bramanti E. Relationship between oral health and its impact on the quality life of Alzheimer's disease patients: a supportive care trial. *Int J Clin Exp Med*. 2013;6(9): 766-772.

Clark CM, Ewbank D, Lerner A, Doody R, Henderson VW, Panisset M, Morris JC, Fillenbaum GG, Heyman A. The relationship between extrapyramidal signs and cognitive performance in patients with Alzheimer's disease enrolled in the CERAD study. consortium to establish a registry for Alzheimer's disease. *Neurology*. 1997;49(1): 70-75.

Clark RF, Goate AM. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1993;50(11): 1164-1172.

Collins J, Carpio AM, Bobadilla M, Reyes R, Guzman I, Martinez B, Gamonal J. Prevalence of clinical attachment loss in adolescents in Santo Domingo, Dominican Republic. *J Periodontol.* 2005;76(9): 1450-1454.

Comley LH, Fuller HR, Wishart TM, Mutsaers CA, Thomson D, Wright AK, Ribchester RR, Morris GE, Parson SH, Horsburgh K, Gillingwater TH. ApoE isoform-specific regulation of regeneration in the peripheral nervous system. *Hum Mol Genet.* 2011;20(12): 2406-2421.

Conti B, Park LC, Calingasan NY, Kim Y, Kim H, Bae Y, Gibson GE, Joh TH. Cultures of astrocytes and microglia express interleukin 18. *Brain Res Mol Brain Res.* 1999;67(1): 46-52.

Cooper GS, Umbach DM. Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 1996;11(12): 1841-1849.

Cutler CW, Stanford TW, Abraham C, Cederberg RA, Boardman TJ, Ross C. Clinical benefits of oral irrigation for periodontitis are related to reduction of pro-inflammatory cytokine levels and plaque. *J Clin Periodontol.* 2000;27(2): 134-143.

D'Anna L, Abu-Rumeileh S, Fabris M, Pistis C, Baldi A, Sanvilli N, Curcio F, Gigli GL, D'Anna S, Valente M. Serum Interleukin-10 Levels Correlate with Cerebrospinal Fluid Amyloid Beta Deposition in Alzheimer Disease Patients. *Neurodegener Dis.* 2017;17(4-5): 227-234.

de Brito Junior RB, Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, de Souza AP, Barros SP. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene are associated with periodontal disease. *J Periodontol.* 2004;75(8): 1090-1095.

de la Monte SM, Wands JR. The AD7C-NTP neuronal thread protein biomarker for detecting Alzheimer's disease. *Front Biosci.* 2002;7: d989-996.

de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med.* 1991;174(5): 1209-1220.

Deas DE, Mealey BL. Response of chronic and aggressive periodontitis to treatment. *Periodontol 2000.* 2010;53: 154-166.

DeLuca HF, Zierold C. Mechanisms and functions of vitamin D. *Nutr Rev.* 1998;56(2 Pt 2): S4-10; discussion S 54-75.

Delwel S, Binnekade TT, Perez R, Hertogh C, Scherder EJA, Lobbezoo F. Oral hygiene and oral health in older people with dementia: a comprehensive review with focus on oral soft tissues. *Clin Oral Investig.* 2018;22(1): 93-108.

Demirci S, Aynali A, Demirci K, Demirci S, Aridogan BC. The serum levels of resistin and its relationship with other proinflammatory cytokines in patients with Alzheimer's disease. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017;15(1): 59-63.

Devanand DP, Sano M, Tang MX, Taylor S, Gurland BJ, Wilder D, Stern Y, Mayeux R. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(2): 175-182.

Devanoorkar A, Dwarakanath CD, Gundanavar G, Kathariya R, Patil SR. Evaluation of serum resistin levels in periodontal health and disease and effects of non surgical periodontal therapy on its levels. *Dis Markers*. 2012;32(5): 289-294.

Dinareello CA. Interleukin-18. *Methods*. 1999;19(1): 121-132.

Doecke JD, Laws SM, Faux NG, Wilson W, Burnham SC, Lam CP, Mondal A, Bedo J, Bush AI, Brown B, De Ruyck K, Ellis KA, Fowler C, Gupta VB, Head R, Macaulay SL, Pertile K, Rowe CC, Rembach A, Rodrigues M, Rumble R, Szoek C, Taddei K, Taddei T, Trounson B, Ames D, Masters CL, Martins RN, Alzheimer's Disease Neuroimaging I, Australian Imaging B, Lifestyle Research G. Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2012;69(10): 1318-1325.

Duong T, Nikolaeva M, Acton PJ. C-reactive protein-like immunoreactivity in the neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Brain Res*. 1997;749(1): 152-156.

Dursun E, Alaylioglu M, Bilgic B, Hanagasi H, Lohmann E, Atasoy IL, Candas E, Araz OS, Onal B, Gurvit H, Yilmazer S, Gezen-Ak D. Vitamin D deficiency might pose a greater risk for ApoEε4 non-carrier Alzheimer's disease patients. *Neurol Sci*. 2016;37(10): 1633-1643.

Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S. A novel perspective for Alzheimer's disease: vitamin D receptor suppression by Amyloid-β and preventing the Amyloid-β induced alterations by vitamin D in cortical neurons. *J Alzheimers Dis*. 2011;23: 207-219.

Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S. Beta amyloid suppresses the expression of the vitamin d receptor gene and induces the expression of the vitamin d catabolic enzyme gene in hippocampal neurons. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;36(1-2): 76-86.

Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S. A new mechanism for amyloid-beta induction of iNOS: vitamin D-VDR pathway disruption. *J Alzheimers Dis*. 2013;36(3): 459-474.

Dzink JL, Socransky SS, Haffajee AD. The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 1988;15(5): 316-323.

Egert S, Rimbach G, Huebbe P. ApoE genotype: from geographic distribution to function and responsiveness to dietary factors. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(3): 410-424.

Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.* 2012;83(12): 1449-1454.

Emery DC, Shoemark DK, Batstone TE, Waterfall CM, Coghil JA, Cerajewska TL, Davies M, West NX, Allen SJ. 16S rRNA next generation sequencing analysis shows bacteria in Alzheimer's post-mortem brain. *Front Aging Neurosci.* 2017;9: 195.

Ergul S, Akar GC. Reliability and validity of the Geriatric Oral Health Assessment Index in Turkey. *J Gerontol Nurs.* 2008;34(9): 33-39.

Ertekin-Taner N. Genetics of Alzheimer's disease: a centennial review. *Neurol Clin.* 2007;25(3): 611-667, v.

Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2008;65(10).

Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005;29(1): 21-30.

F'eron F, Burne THJ, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Eyles DW. Developmental vitamin D3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull.* 2005;65(2): 141-148.

F'eron F, Burne THJ, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sima A, Eyles DW. Developmental Vitamin D3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain. Res. Bull.* 2005;65(2): 141-148.

Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA.* 1997;278(16): 1349-1356.

Fiala M, Mizwicki MT. Neuroprotective and immune effects of active forms of vitamin D3 and docosahexaenoic acid in Alzheimer disease patients. *Funct Foods Health Dis.* 2011;12: 545-554.

Figueredo CM, Rescala B, Teles RP, Teles FP, Fischer RG, Haffajee AD, Socransky SS, Gustafsson A. Increased interleukin-18 in gingival crevicular fluid from periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol.* 2008;23(2): 173-176.

Filkova M, Haluzik M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol.* 2009;133(2): 157-170.

Fishman A. *Pulmonary diseases and disorders (Vol. 2)*: New York: McGraw-Hill; 2008.

Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999;4(1): 32-38.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3): 189-198.

Freedman LP, Arce V, Perez Fernandez R. DNA sequences that act as high affinity targets for the vitamin D3 receptor in the absence of the retinoid X receptor. *Mol Endocrinol.* 1994;8(3): 265-273.

Fung DY. Rapid methods and automation in microbiology. Paper presented at: Workshop MRAMA, 2002.

Fung DY. Rapid methods and automation in microbiology 25 years of developments and predictions. Paper presented at: Workshop MRAMA, 2007.

Furugen R, Hayashida H, Yamaguchi N, Yoshihara A, Ogawa H, Miyazaki H, Saito T. The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese. *J Periodontal Res.* 2008;43(5): 556-562.

Gabay C, Porter B, Guenette D, Billir B, Arend WP. Interleukin-4 (IL-4) and IL-13 enhance the effect of IL-1beta on production of IL-1 receptor antagonist by human primary hepatocytes and hepatoma HepG2 cells: differential effect on C-reactive protein production. *Blood.* 1999;93(4): 1299-1307.

Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(3): 100-105.

Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. *J Am Dent Assoc.* 2002;133 Suppl: 14S-22S.

Gerdes LU. The common polymorphism of apolipoprotein E: geographical aspects and new pathophysiological relations. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41(5): 628-631.

Gezen-Ak D, Alaylıoğlu M, Genç G, Gündüz A, Candaş E, Bilgiç B, Atasoy IL, Apaydın H, Kızıltan G, Gürvit H. GC and VDR SNPs and vitamin D levels in Parkinson's disease: the relevance to clinical features. *Neuromol med.* 2017;19(1): 24-40.

Gezen-Ak D, Dursun E, Hanagasi H, Bilgic B, Lohman E, Araz OS, Atasoy IL, Alaylioglu M, Onal B, Gurvit H, Yilmazer S. BDNF, TNFalpha, HSP90, CFH, and IL-10 serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2013;37(1): 185-195.

Gezen-Ak D, Dursun E, Yilmazer S. The effects of vitamin D receptor silencing on the expression of LVSCC-A1C and LVSCC-A1D and the release of NGF in cortical neurons. *PLoS One.* 2011;6(3): e17553.

Gezen-Ak D, Dursun E, Yilmazer S. Vitamin D inquiry in hippocampal neurons: Consequences of vitamin D-VDR pathway disruption on calcium channel and the vitamin D requirement. *Neurol Sci.* 2013;34(8): 1453-1458.

Gezen-Ak D, Yilmazer S, Dursun E. Why vitamin D in Alzheimer's disease? The hypothesis. *J Alzheimers Dis.* 2014;40(2): 257-269.

Ghezzi EM, Ship JA. Dementia and oral health. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89(1): 2-5.

Giudetti AM, Romano A, Lavecchia AM, Gaetani S. The role of brain cholesterol and its oxidized products in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(2): 198-205.

Gokhale NH, Acharya AB, Patil VS, Trivedi DJ, Setty S, Thakur SL. Resistin levels in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2014;85(4): 610-617.

Gong G, Stern HS, Cheng SC, Fong N, Mordeson J, Deng HW, Recker RR. The association of bone mineral density with vitamin D receptor gene polymorphisms. *Osteoporos Int.* 1999;9(1): 55-64.

Górska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madaliński K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2003;30(12): 1046-1052.

Gökalp S, Güçüz Doğan B, Tekçiçek M, Berberoğlu A, Ünlüer Ş. Erişkin ve yaşlılarda ağız-diş sağlığı profili Türkiye-2004. *Hacettepe Diş Hek Fak Derg.* 2007;31: 11-18.

Gumus P, Nizam N, Lappin DF, Buduneli N. Saliva and serum levels of B-cell activating factors and tumor necrosis factor-alpha in patients with periodontitis. *J Periodontol.* 2014;85(2): 270-280.

Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg.* 2002;13(4): 273-281.

Haass C. Presenile because of presenilin: the presenilin genes and early onset Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol.* 1996;9(4): 254-259.

Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 1994;5: 78-111.

Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol.* 2014;35(1): 3-11.

Hatipoglu MG, Kabay SC, Guven G. The clinical evaluation of the oral status in Alzheimer-type dementia patients. *Gerodontology.* 2011;28(4): 302-306.

Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol.* 2003;60(8): 1119-1122.

Heinzel FP, Rerko RM, Ling P, Hakimi J, Schoenhaut DS. Interleukin 12 is produced in vivo during endotoxemia and stimulates synthesis of gamma interferon. *Infect Immun.* 1994;62(10): 4244-4249.

Hillmann G, Dogan S, Geurtsen W. Histopathological investigation of gingival tissue from patients with rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol.* 1998;69(2): 195-208.

Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3): 266-281.

Horsburgh K, McCarron MO, White F, Nicoll JA. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease, acute brain injury and cerebrovascular disease: evidence of common mechanisms and utility of animal models. *Neurobiol Aging.* 2000;21(2): 245-255.

Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes.* 1994;43(11): 1271-1278.

Hu WT, Chen-Plotkin A, Arnold SE, Grossman M, Clark CM, Shaw LM, Pickering E, Kuhn M, Chen Y, McCluskey L, Elman L, Karlawish J, Hurtig HI, Siderowf A, Lee VM, Soares H, Trojanowski JQ. Novel CSF biomarkers for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Acta Neuropathol.* 2010;119(6): 669-678.

Huang Y, Mahley RW. Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiol Dis.* 2014;72 Pt A: 3-12.

Hulkkonen J, Pertovaara M, Anttonen J, Pasternack A, Hurme M. Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL6 gene in primary Sjogren's syndrome and correlate with the clinical manifestations of the disease. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(6): 656-661.



Hyvarinen K, Tuomainen AM, Laitinen S, Bykov IL, Tormakangas L, Lindros K, Kakela R, Alfthan G, Salminen I, Jauhiainen M, Kovanen PT, Leinonen M, Saikku P, Pussinen PJ. Chlamydial and periodontal pathogens induce hepatic inflammation and fatty acid imbalance in apolipoprotein E-deficient mice. *Infect Immun*. 2009;77(8): 3442-3449.

Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, Fuller J, Ibbett P, Raybould R, Thomas R, Puenter U, Teeling J, Perry VH, Holmes C. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2016;11(3): e0151081.

Ibbett P, Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, Fuller J, Ibbett P, Raybould R, Thomas R, Puenter U, Teeling J, Perry VH, Holmes C. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2016/03/11 ed; 2016. p. e0151081.

Ikebe K, Watkins CA, Ettinger RL, Sajima H, Nokubi T. Application of short-form oral health impact profile on elderly Japanese. *Gerodontology*. 2004;21(3): 167-176.

Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Funaki-Kato Y, Hagiwara M, Ferdous T, Abdullah M, Mitani A, Michikawa M, Matsushita K. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *NPJ Aging Mech Dis*. 2017;3: 15.

Issa LL, Leong GM, Eisman JA. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm Res*. 1998;47(12): 451-475.

Ito S, Ohtsuki S, Nezu Y, Koitabashi Y, Murata S, Terasaki T. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> enhances cerebral clearance of human amyloid-beta peptide(1-40) from mouse brain across the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS*. 2011;8: 20.

Itzhaki RF, Wozniak MA, Appelt DM, Balin BJ. Infiltration of the brain by pathogens causes Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2004;25(5): 619-627.

Iwasaki M, Yoshihara A, Ito K, Sato M, Minagawa K, Muramatsu K, Watanabe R, Manz MC, Ansai T, Miyazaki H. Hyposalivation and dietary nutrient intake among community-based older Japanese. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(4): 500-507.

Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *J Leukoc Biol*. 1997;61(6): 647-653.

Johnson RB, Serio FG. Interleukin-18 concentrations and the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol*. 2005;76(5): 785-790.

Kalkan Y. Kronik Periodontitisli Tip-2 Diabetes Mellituslu veya Sistemik Olarak Sağlıklı Bireylerde Başlangıç Periodontal Tedavinin Resistin ve IL-1 $\beta$  Seviyeleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. M. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2017, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. B Doğan). 2017.

Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement*. 2008;4(4): 242-250.

Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ, Nehorayoff A, Glodzik L, Brys M, de Leon MJ. TNF-alpha and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol*. 2009;216(1-2): 92-97.

Kamer AR, Morse DE, Holm-Pedersen P, Mortensen EL, Avlund K. Periodontal inflammation in relation to cognitive function in an older adult Danish population. *J Alzheimers Dis*. 2012;28(3): 613-624.

Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;309(2): 286-290.

Kavanagh DA, Svehla G. Variation of salivary calcium, phosphate and buffering capacity in adolescents. *Arch Oral Biol*. 1998;43(12): 1023-1027.

Kaye JA. Diagnostic challenges in dementia. *Neurology*. 1998;51(1 Suppl 1): S45-52; discussion S65-47.

Keisala TMA, Lou YR, Zou J, Kalueff AV, Pyykkö I, Tuohimaa P. Premature aging in vitamin D receptor mutant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;115: 91-97.

Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(2): 110-117.

Kim J, Yoon H, Basak J, Kim J. Apolipoprotein E in synaptic plasticity and Alzheimer's disease: potential cellular and molecular mechanisms. *Mol Cells*. 2014;37(11): 767-776.

Kim YM, Im JY, Han SH, Kang HS, Choi I. IFN-gamma up-regulates IL-18 gene expression via IFN consensus sequence-binding protein and activator protein-1 elements in macrophages. *J Immunol*. 2000;165(6): 3198-3205.

Kizilarlanoglu MC, Kara O, Yesil Y, Kuyumcu ME, Ozturk ZA, Cankurtaran M, Rahatli S, Pakasticali N, Cinar E, Halil MG, Sener B, Cankurtaran ES, Ariogul S. Alzheimer disease, inflammation, and novel inflammatory marker: resistin. *Turk J Med Sci*. 2015;45(5): 1040-1046.

Klein D. Quantification using real-time PCR technology: applications and limitations. *Trends Mol Med*. 2002;8(6): 257-260.

Koundouros E, Odell E, Coward P, Wilson R, Palmer RM. Soluble adhesion molecules in serum of smokers and non-smokers, with and without periodontitis. *J Periodontal Res.* 1996;31(8): 596-599.

Kressin NR, Reisine S, Spiro A, Jones JA. Is negative affectivity associated with oral quality of life? *Community Dent Oral Epidemiol.* 2001;29(6): 412-423.

Kubista M. Emerging real-time PCR application. *Ddw Drug Discovery World.* 2008;9(3): 57.

Lang N, Bartold PM, Cullinan M, Jeffcoat M, Mombelli A, Murakami S, Page R, Papapanou P, Tonetti M, Van Dyke T. Consensus report: aggressive periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999;4(1): 53-53.

Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol.* 1986;13(6): 590-596.

Leal SC, Bittar J, Portugal A, Falcao DP, Faber J, Zanotta P. Medication in elderly people: its influence on salivary pattern, signs and symptoms of dry mouth. *Gerodontology.* 2010;27(2): 129-133.

Lee KH, Wu B, Plassman BL. Cognitive function and oral health-related quality of life in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(9): 1602-1607.

Leung R, Proitsi P, Simmons A, Lunnon K, Guntert A, Kronenberg D, Pritchard M, Tsolaki M, Mecocci P, Kloszewska I, Vellas B, Soininen H, Wahlund LO, Lovestone S. Inflammatory proteins in plasma are associated with severity of Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2013;8(6): e64971.

Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Clin Periodontol.* 2013;40 Suppl 14: S8-19.

Lindhe J, Liljenberg B, Listgarten M. Some microbiological and histopathological features of periodontal disease in man. *J Periodontol.* 1980;51(5): 264-269.

Lindhe J, Okamoto H, Yoneyama T, Haffajee A, Socransky SS. Longitudinal changes in periodontal disease in untreated subjects. *J Clin Periodontol.* 1989;16(10): 662-670.

Listgarten MA, Hellden L. Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans. *J Clin Periodontol.* 1978;5(2): 115-132.

Locker D. Measuring oral health: a conceptual framework. *Community Dent Health.* 1988;5(1): 3-18.

Locker D. Oral health and quality of life. *Oral Health Prev Dent.* 2004;2 Suppl 1: 247-253.

Loe H. Present day status and direction for future research on the etiology and prevention of periodontal disease. *J Periodontol.* 1969;40(12): 678-682.

Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21: 533-551.

Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol.* 1965;36: 177-187.

Loesche WJ. Importance of nutrition in gingival crevice microbial ecology. *Periodontics.* 1968;6(6): 245-249.

Loewenbrueck KF, Tigno-Aranjuez JT, Boehm BO, Lehmann PV, Tary-Lehmann M. Th1 responses to beta-amyloid in young humans convert to regulatory IL-10 responses in Down syndrome and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2010;31(10): 1732-1742.

Lundgren M, Emilson CG, Osterberg T, Steen G, Birkhed D, Steen B. Dental caries and related factors in 88- and 92-year-olds. Cross-sectional and longitudinal comparisons. *Acta Odontol Scand.* 1997;55(5): 282-291.

Malaguarnera L, Motta M, Di Rosa M, Anzaldi M, Malaguarnera M. Interleukin-18 and transforming growth factor-beta 1 plasma levels in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neuropathology.* 2006;26(4): 307-312.

Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, Kumari M, Suke DK, Raju AP, Naik SB, Singh P, Guruprasad CN, Chatterji A. Periodontal health condition in patients with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014;29(6): 498-502.

Masoumi A, Goldenson B, Ghirmai S, Avagyan H, Zaghi J, Abel K, Zheng X, Espinosa-Jeffrey A, Mahanian M, Liu PT, Hewison M, Mizwickie M, Cashman J, Fiala M. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 interacts with curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis.* 2009;17(3): 703-717.

Maurer K, Volk S, Gerbaldo H. Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet.* 1997;349(9064): 1546-1549.

Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci.* 2003;26: 81-104.

Meyer J, Xu G, Thornby J, Chowdhury M, Quach M. Longitudinal analysis of abnormal domains comprising mild cognitive impairment (MCI) during aging. *J Neurol Sci.* 2002;201(1-2): 19-25.

Midi I, Dogan M, Pata YS, Kocak I, Mollahasanoglu A, Tuncer N. The effects of verbal reaction time in Alzheimer's disease. *Laryngoscope.* 2011;121(7): 1495-1503.

Mizwicki MT, Menegaz D, Zhang J, Barrientos-Durán A, Tse S, Cashman JR, Griffin PR, Fiala M. Genomic and nongenomic signaling induced by  $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamin D3 promotes the recovery of amyloid- $\beta$  phagocytosis by Alzheimer's disease macrophages. *J Alzheimers Dis.* 2011;29(1): 51-62.

Monte SM, Ghanbari K, Frey WH, Beheshti I, Averbach P, Hauser SL, Ghanbari HA, Wands JR. Characterization of the AD7C-NTP cDNA expression in Alzheimer's disease and measurement of a 41-kD protein in cerebrospinal fluid. *J Clin Invest.* 1997;100(12): 3093-3104.

Moore PA, Guggenheimer J. Medication-induced hyposalivation: etiology, diagnosis, and treatment. *Compend Contin Educ Dent.* 2008;29(1): 50-55.

Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino R, Ordovas JM, Espino A, Au R, White RF, Knoefel JE, Cobb JL, McNulty KA, Beiser A, Wolf PA. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. *Neurology.* 1996;46(3): 673-677.

Nagler RM. Salivary glands and the aging process: mechanistic aspects, health-status and medicinal-efficacy monitoring. *Biogerontology.* 2004;5(4): 223-233.

Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001;12(1): 53-72.

Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol.* 2001;19: 423-474.

Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H, Otomo E, Ikeda K. Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Res.* 1991;541(1): 163-166.

Nazliel B. Alzheimer Hastalığı ve Genetik. *Demans Dizisi.* 1999;1: 45-51.

Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol.* 2007;34(11): 931-937.

Norman AW, Roth J, Orci L. The vitamin D endocrine system: steroid metabolism, hormone receptors, and biological response (calcium binding proteins). *Endocr Rev.* 1982;3(4): 331-366.

Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol.* 1996;1(1): 821-878.

Ojala JO, Sutinen EM, Salminen A, Pirttila T. Interleukin-18 increases expression of kinases involved in tau phosphorylation in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *J Neuroimmunol.* 2008;205(1-2): 86-93.

Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9(3): 248-266.

Orozco A, Gemmell E, Bickel M, Seymour GJ. Interleukin-1beta, interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 2006;21(4): 256-260.

Oudshoorn C, Mattace-Raso FUS, van der Velde N, Colin EM, van der Cammen TJM. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25: 539-543.

Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol.* 2011;29: 71-109.

Ozcaka O, Nalbantsoy A, Buduneli N. Interleukin-17 and interleukin-18 levels in saliva and plasma of patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2011;46(5): 592-598.

Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78(7 Suppl): 1387-1399.

Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000.* 1997;14: 216-248.

Pang SS, Le YY. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol Immunol.* 2006;3(1): 29-34.

Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20: S162-S170.

Passoja A, Puijola I, Knuuttila M, Niemela O, Karttunen R, Raunio T, Tervonen T. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2010;37(10): 881-887.

Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, Macphee CH, Smith SA. Resistin is expressed in human macrophages and directly

regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;300(2): 472-476.

Patel SP, Raju PA. Gingival crevicular fluid and serum levels of resistin in obese and non-obese subjects with and without periodontitis and association with single nucleotide polymorphism at -420. *J Indian Soc Periodontol.* 2014;18(5): 555-559.

Pazos P, Leira Y, Dominguez C, Pias-Peleteiro JM, Blanco J, Aldrey JM. Association between periodontal disease and dementia: A literature review. *Neurologia.* 2016;33(9): 602-613.

Periodontology AAo. Parameter on periodontitis associated with systemic conditions. *J Periodontol.* 2000;71: 876-879.

Perkins P, Annegers JF, Doody RS, Cooke N, Aday L, Vernon SW. Incidence and prevalence of dementia in a multiethnic cohort of municipal retirees. *Neurology.* 1997;49(1): 44-50.

Perry VH. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun.* 2004;18(5): 407-413.

Pertovaara M, Lehtimäki T, Rontu R, Anttonen J, Pasternack A, Hurme M. Presence of apolipoprotein E epsilon4 allele predisposes to early onset of primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(12): 1484-1487.

Peterfy C, Tenenhouse A, Yu E. Vitamin D and parotid gland function in the rat. *J Physiol.* 1988;398: 1-13.

Petersen PE. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century--the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2003;31 Suppl 1: 3-23.

Plassman BL, Williams JW, Jr., Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med.* 2010;153(3): 182-193.

Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis.* 2013;36(4): 665-677.

Powers JM. Diagnostic criteria for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1997;18(4 Suppl): S53-54.

Preber H, Bergstrom J. Cigarette smoking in patients referred for periodontal treatment. *Scand J Dent Res.* 1986;94(2): 102-108.

Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis: oral complication of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(4): 849-867.

Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation.* 2005;111(7): 932-939.

Rezaei Esfahrood Z, Vardian Tehrani S, Yadegari Z, Shams B, Dehnavi F, Shams N. Evaluation of resistin levels in saliva of patients with chronic periodontitis and healthy subjects. *Chin J Dent Res.* 2018;21(2): 143-146.

Ribeiro GR, Costa JL, Ambrosano GM, Garcia RC. Oral health of the elderly with Alzheimer's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(3): 338-343.

Riviere GR, 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.* 2002;17(2): 113-118.

Rolim Tde S, Fabri GM, Nitrini R, Anghinah R, Teixeira MJ, Siqueira JT, Cesari JA, Siqueira SR. Evaluation of patients with Alzheimer's disease before and after dental treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(12): 919-924.

Rosenthal RA, Kavic SM. Assessment and management of the geriatric patient. *Crit Care Med.* 2004;32(4 Suppl): S92-105.

Rush L, McCartney G, Walsh D, MacKay D. Vitamin D and subsequent all-age and premature mortality: a systematic review. *BMC Public Health.* 2013;13: 679.

Saito T, Yamaguchi N, Shimazaki Y, Hayashida H, Yonemoto K, Doi Y, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y. Serum levels of resistin and adiponectin in women with periodontitis: the Hisayama study. *J Dent Res.* 2008;87(4): 319-322.

Saunders AM, Hulette O, Welsh-Bohmer KA, Schmechel DE, Crain B, Burke JR, Alberts MJ, Strittmatter WJ, Breitner JC, Rosenberg C. Specificity, sensitivity, and predictive value of apolipoprotein-E genotyping for sporadic Alzheimer's disease. *Lancet.* 1996;348(9020): 90-93.

Schlag G, Redl H. Mediators of injury and inflammation. *World J Surg.* 1996;20(4): 406-410.

Schroeder HE. Quantitative parameters of early human gingival inflammation. *Arch Oral Biol.* 1970;15(5): 383-400.

Sete MR, Lira Junior R, Fischer RG, Figueredo CM. Serum adipokine levels and their relationship with fatty acids in patients with chronic periodontitis. *Braz Dent J.* 2015;26(2): 169-174.



- Ship JA. Oral health of patients with Alzheimer's disease. *J Am Dent Assoc.* 1992;123(1): 53-58.
- Ship JA, DeCarli C, Friedland RP, Baum BJ. Diminished submandibular salivary flow in dementia of the Alzheimer type. *J Gerontol.* 1990;45(2): M61-66.
- Ship JA, Puckett SA. Longitudinal study on oral health in subjects with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42(1): 57-63.
- Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy II. correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22: 121-135.
- Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson LA, Svanborg A. A population-based study of dementia in 85-year-olds. *N Engl J Med.* 1993;328(3): 153-158.
- Socransky SS. Microbiology of periodontal disease -- present status and future considerations. *J Periodontol.* 1977;48(9): 497-504.
- Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol.* 1992;63(4 Suppl): 322-331.
- Socransky SS, Haffajee AD. The nature of periodontal diseases. *Ann Periodontol.* 1997;2(1): 3-10.
- Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, Dawson D. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012;8(3): 196-203.
- Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J.* 2000;50(3): 140-161.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409(6818): 307-312.
- Stuck AE, Aronow HU, Steiner A, Alessi CA, Bula CJ, Gold MN, Yuhas KE, Nisenbaum R, Rubenstein LZ, Beck JC. A trial of annual in-home comprehensive geriatric assessments for elderly people living in the community. *N Engl J Med.* 1995;333(18): 1184-1189.
- Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet.* 1993;342(8878): 1032-1036.
- Sugama S, Cho BP, Baker H, Joh TH, Lucero J, Conti B. Neurons of the superior nucleus of the medial habenula and ependymal cells express IL-18 in rat CNS. *Brain Res.* 2002;958(1): 1-9.

Sumi Y, Ozawa N, Michiwaki Y, Washimi Y, Toba K. [Oral conditions and oral management approaches in mild dementia patients]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 2012;49(1): 90-98.

Sutinen EM, Pirttila T, Anderson G, Salminen A, Ojala JO. Pro-inflammatory interleukin-18 increases Alzheimer's disease-associated amyloid-beta production in human neuron-like cells. *J Neuroinflammation*. 2012;9: 199.

Syrjala AM, Ylostalo P, Ruoppi P, Komulainen K, Hartikainen S, Sulkava R, Knuuttila M. Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. *Gerodontology*. 2012;29(1): 36-42.

Tachi Y, Shimpuku H, Nosaka Y, Kawamura T, Shinohara M, Ueda M, Imai H, Ohura K. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with chronic periodontitis. *Life Sci*. 2003;73(26): 3313-3321.

Taner NE. Genetics of Alzheimer's Disease: Lessons Learned in Two Decades. *Turk J Neurol/Turk Norol Derg*. 2010;16(1).

Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, Andrews H, Mayeux R. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1996;348(9025): 429-432.

Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell*. 2005;120(4): 545-555.

Tapper H. The secretion of preformed granules by macrophages and neutrophils. *J Leukoc Biol*. 1996;59(5): 613-622.

Teles RP, Likhari V, Socransky SS, Haffajee AD. Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *J Periodontal Res*. 2009;44(3): 411-417.

Terry R, Katzman R, Bick K, Sisodia S. Alzheimer Disease. Çeviren: Gürvit H. Alzheimer Hastalığı. Yelkovan Yayıncılık, İstanbul. 2001.

Thakkinstian A, D'Este C, Eisman J, Nguyen T, Attia J. Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. *J Bone Miner Res*. 2004;19(3): 419-428.

Tiisanoja A, Syrjala AM, Tertsonen M, Komulainen K, Pesonen P, Knuuttila M, Hartikainen S, Ylostalo P. Oral diseases and inflammatory burden and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or older. *Spec Care Dentist*. 2019;39(2): 158-165.

Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004;338(2): 143-156.

Ushio S, Namba M, Okura T, Hattori K, Nukada Y, Akita K, Tanabe F, Konishi K, Micallef M, Fujii M, Torigoe K, Tanimoto T, Fukuda S, Ikeda M, Okamura H, Kurimoto M. Cloning of the cDNA for human IFN-gamma-inducing factor, expression in Escherichia coli, and studies on the biologic activities of the protein. *J Immunol.* 1996;156(11): 4274-4279.

Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res.* 2003;82(2): 82-90.

Waite L, Grayson D, Jorm AF, Creasey H, Cullen J, Bennett H, Casey B, Broe GA. Informant-based staging of dementia using the clinical dementia rating. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1999;13(1): 34-37.

Waltenbaugh C, Doan T, Melvold R, Viselli S. *Immunology. Lippincott's Illustrated Reviews: Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.*

Watts A, Crimmins EM, Gatz M. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(5): 865-876.

Wellapuli N, Ekanayake L. Risk factors for chronic periodontitis in Sri Lankan adults: a population based case-control study. *BMC Res Notes.* 2017;10(1): 460.

Wieland D. The effectiveness and costs of comprehensive geriatric evaluation and management. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;48(2): 227-237.

Wieland D, Hirth V. Comprehensive geriatric assessment. *Cancer Control.* 2003;10(6): 454-462.

Wilhelm J, Pingoud A. Real-time polymerase chain reaction. *Chembiochem.* 2003;4(11): 1120-1128.

Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC, Yamaguchi N. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14: 1032-1040.

Wu B, Plassman BL, Crout RJ, Liang J. Cognitive function and oral health among community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(5): 495-500.

Wu Z, Nakanishi H. Connection between periodontitis and Alzheimer's disease: possible roles of microglia and leptomeningeal cells. *J Pharmacol Sci.* 2014;126(1): 8-13.

Yamamoto M, Fujihashi K, Hiroi T, McGhee J, Dyke TV, Kiyono H. Molecular and cellular mechanisms for periodontal diseases: role of Th1 and Th2 type cytokines in induction of mucosal inflammation. *J Periodontal Res.* 1997;32(1): 115-119.

Yang Y, Kwak YT. The effects of donepezil on 15-item geriatric depression scale structure in patients with Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2016;6(3): 437-446.

Yavuz B. Nöropsikiyatrik Değerlendirme ve kullanılan testler. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2008;15(1): 5-13.

Yokeş MB, Emre M, Harmancı H, Gürvit H, Hanağası H, Şahin H, Bilgiç B, Başak AN. The apolipoprotein E (APOE) genotype in a Turkish population with Alzheimer's disease. *Balkan J Med Genet*. 2005;8: 57-63.

Yu J, Gattoni-Celli M, Zhu H, Bhat NR, Sambamurti K, Gattoni-Celli S, Kindy MS. Vitamin D3-enriched diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of A $\beta$ PP transgenic mice. *J Alzheimers Dis*. 2011;25(2): 295-307.

Yu YH, Kuo HK. Association between cognitive function and periodontal disease in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(9): 1693-1697.

Zannis VI, Breslow JL. Human very low density lipoprotein apolipoprotein E isoprotein polymorphism is explained by genetic variation and posttranslational modification. *Biochemistry*. 1981;20(4): 1033-1041.

## 9. EKLER

### EK 1.



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2017.317
	PROJE ADI	Alzheimerli Hastalarda Periodontal Durumun Değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Başak DOĞAN

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 07.04.2017
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılmcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.	

ÜYELER Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile ilişkisi		Toplantıya katılım		İmza	
			Var	Yok	Evet	Hayır		
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi/ Başkan	Var	Yok	Evet	Hayır		
Prof.Dr. Tülin ERGÜN	Dermatoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var	Yok	Evet	Hayır		
Prof. Dr. Şefik GÖRKEL	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü. Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır		
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır		
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü. Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır		
Prof.Dr. Atilla KARAAALP	Farmakoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır		
Prof.Dr. Semra SARDAS	Eczacı	M.Ü. Eczacılık Fak./Üye	Var	Yok	Evet	Hayır		
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	Evet	Hayır		Araştırmacı
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü. Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır		
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü. Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır		
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	Evet	Hayır		
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü. Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır		
Yrd.Doç.Dr: Egen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var	Yok	Evet	Hayır		
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TÜBER	Biyofizik	M.Ü. Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	Evet	Hayır		
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var	Yok	Evet	Hayır		

## EK 2.

### GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

#### **Çalışmanın İsmi:**

ALZHEİMERLİ HASTALARDA PERİODONTAL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Günümüzde en sık görülen periodontal hastalık olarak kabul edilen kronik periodontitis (KP), mikrobiyal dental plak (MDP) ve diğer lokal etkenlere bağlı olarak dişetinde iltihap ile başlayan, dişeti çekilmesi ve kemik erimesi ile ilerleyen kronik iltihabi bir periodontal hastalıktır. Yapılan çalışmalar kronik periodontitisin, serumdaki C Reaktif Protein (CRP) ve proenflamatuvar sitokinlerin artışına neden olduğunu ve bu sistemik proenflamatuvar durumdaki artışın Alzheimer hastalarında kognitif gerileme oranlarında yükselmeye neden olabileceğini göstermiştir. “ALZHEİMERLİ HASTALARDA PERİODONTAL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli çalışmamızda kronik periodontitisli veya periodontal açıdan sağlıklı Alzheimerlı hastalarda ApoEε4 varlığını, vitamin D, serum ve tükürük IL-10, IL-18, rezistin seviyelerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık.

#### Yapılacak işlemler

- Klinik ölçümlerin yapılması
- Ağız içi fotoğrafların çekilmesi
- Kan ve tükürük örneklerinin toplanması

Tedavi gereksinimi olan hastaların periodontal tedavilerinin yapılması (çalışma dışı)

Bu çalışmada, ağız içindeki plak miktarının, dişetindeki mevcut kanama şiddetinin ve diş ile dişeti arasındaki cep derinliğinin ölçümleri yapılacaktır. Bu işlemler sırasında ucunda milimetrik ölçüm yapabilen periodontal sond kullanılacaktır. Ölçümler sırasında sondun hafif basıncını hissedebilir ve ağzınızı uzun süre açık tutmaktan biraz yorulabilirsiniz ancak herhangi bir acı hissetmeyeceksiniz. Tükürük toplarken ağzınızda tükürüğünüzü toplayıp bir kerede elinizdeki cam huni yardımı ile plastik tüpe tükürmeniz istenecektir. Sizden ayrıca bir tüp (5mL) kan alınacaktır. Bu kan alma işlemi esnasında acı hissedebilirsiniz, küçük çapta enfeksiyon ve cilt altı kanama veya morluk da oluşabilir. Çalışma ortalama 100 kişi ile 18 ayda tamamlanacaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

- Alınan örneklerin sadece bu çalışmada kullanılmasına izin vermektayim  
EVET  HAYIR

### **Gönüllü Hakları, Sorumlulukları ve Gizlilik**

Araştırmada tamamiyle kendi isteğiniz doğrultusunda yer almaktasınız. Eğer isterseniz bu çalışmada yer almayabilirsiniz veya herhangi bir aşamada sebep göstermeksizin çalışmadan isteğiniz doğrultusunda ayrılabilirsiniz.

Bu çalışmada yer aldığımız süre içinde adınız ve tıbbi kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız etik kurula, yoklama yapanlara, araştırmacılara ve Sağlık Bakanlığı'na istek olduğu takdirde verilecektir. Bu olur formunu imzalayarak yukarıda adı geçen kurum ve kişilerin söz konusu çalışma verilerine erişebilmelerini ve bu çalışmayla ilgili daha ileri araştırmalar yapılabileceğini (çalışmadan ayrılısanız dahi) kabul ediyorsunuz. Bu süreçte açığa çıkan bilgiler gizli kalacaktır. Çalışma verileri yurtiçinde ve yurtdışında rapor, yayın veya tebliğ olarak yayınlanabilir, ancak adınız ve kişisel bilgileriniz hiçbir şekilde açıklanmayacak ve çalışmayla ilgili veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. İzin vermemeniz halinde alınan örnekler sadece bu çalışma için kullanılacaktır.

Bu çalışmaya katılarak, çalışmadan ayrılısanız dahi herhangi bir verinin kullanımını sınırlamamayı kabul ediyorsunuz. Kişisel verilerinizin dünyadaki tüm Sağlık Bakanlıklarına aktarılabilceğini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarının tanıdığı haklarınız etkilenmeyecektir. Herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen bize danışınız.

Sayın Dt. Damla ÖZTÜRK tarafından Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dt. Damla ÖZTÜRK'ü, Marmara Üniversitesi Başbüyük Sağlık Yerleşkesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Başbüyük Yolu 9/3 34854 Başbüyük/ Maltepe/ İstanbul 02164211621(dahili no:1121)'ten arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda

zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.





### **EK 3.**

#### **GÖNÜLLÜ ONAY FORMU**

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi



## EK 5.

### M.Ü. DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ A.D. HASTA KARTI

#### SEANS BAŞLANGIÇLARI:

Tarih : ..... Tarih : ..... Tarih : .....  
Box İmzası : ..... Box İmzası : ..... Box İmzası : .....

Tarih : ..... Tarih : ..... İşlendi imzası : .....  
Box İmzası : ..... Box İmzası : ..... (Sekreter)

#### HASTA BİLGİLERİ:

Adı, Soyadı : ..... Meslek : .....  
Yaş, Cinsiyet : ..... Protokol no : .....  
Tel (Cep) : ..... Gönderen : .....  
Adres : .....

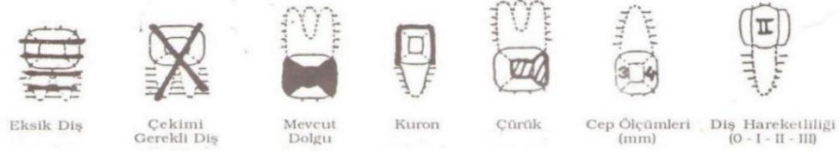
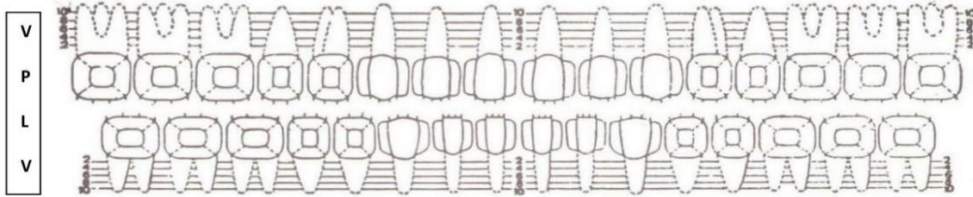
**TEDAVİ EDEN HEKİM:** Adı, Soyadı : ..... Sınıfı : .....

#### DENTAL ANAMNEZ:

Ağrı : ..... Tek taraflı çiğneme (sağ/sol) : .....  
Kanama : ..... Tırnak yeme : .....  
Dişetinde ödem/hiperplazi : ..... Sigara kullanımı / günde : .....  
Dişeti çekilmesi : ..... Daha önce diştaşı temizliği yapıldı mı? : .....  
Ağız kokusu : ..... (ne zaman, nerede)  
Dişlerde yer değiştirme / sallantı : ..... Daha önce dişeti tedavisi yapıldı mı? : .....  
Diş sıkma / gıcırdatma : ..... ( ne zaman, nerede)  
Ağızdan solunum : ..... Diş fırçalama sıklığı / şekli : .....

#### SİSTEMİK ANAMNEZ:

Hastanede yattınız mı, neden? : ..... Kalp-damar hastalıkları : .....  
Sarılık : ..... Sindirim sist. hastalıkları : .....  
Tüberküloz / AIDS : ..... Karaciğer hastalığı : .....  
Ateşli romatizma : ..... Böbrek hastalığı : .....  
Diabet : ..... Solunum sist. hastalığı : .....  
Hipertansiyon : ..... Kan hastalığı, anemi : .....  
Hormonal hastalıklar : ..... Kanama zamanı : .....  
Sürekli kullanılan ilaç : ..... Pıhtılaşma zamanı : .....  
Ailedeki genel hastalıklar : ..... Alerji sorunu var mı? : .....  
Ailedeki dişeti hastalıkları : ..... (gıda, penisilin, anestezi madde, ağrı kesici)



**HASTANIN ŞİKAYETİ:** .....

**TEŞHİS:** .....

## EK 6.

**No:**

### M. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D. Doktora Araştırma Formu

Doktora Öğrencisi: **Dt. Damla Öztürk**

Danışman: **Prof. Dr. Başak Doğan**

Hasta Adı Soyadı:

Yaşı:

Hasta Kodu:

T.C. No:

Periodontal Durum:

Ölçüm Tarihi:

Gen Örnek Kodu:

Tarih:

Serum Örnek Kodu:

Tarih:

Tükürük Örnek Kodu:

Tarih:

#### Plak İndeksi:

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
V														
P														
L														
V														

#### Gingival İndeksi:

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
V														
P														
L														
V														

#### Klinik Ataşman Seviyesi:

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
V														
P														
L														
V														

**Sondalama Derinliği:**

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
V														
P														
L														
V														

**Dışeti Kenarı Konum Değişikliği:**

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
V														
P														
L														
V														

**Sondalamada Kanama:**

	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
V														
P														
L														
V														

## EK 7.

### HAYAT KALİTESİ

#### Geriatrik Ağız Sağlığı Değerlendirme İndeksi (GOHAI).

GOHAI	hep=1	sıkça=2	bazen=3	nadiren=4	hiç=5
<b><u>1-Fonksiyonel Kısıtlama</u></b>					
Yemek yeme veya çiğnemedede srun					
Yutkunmada zorluk					
Konuşmaktan kaçınma					
<b><u>2-Ağrı ve Rahatsızlık</u></b>					
Yemek yerken rahatsızlık hissi					
Ağrıyı gidermek için ilaç kullanımı					
Diş ve dişetinde sıcak/soğuk hassasiyeti					
<b><u>3- Psikolojik Etkiler</u></b>					
Fiziksel görüнден dolayı mutsuzluk					
Endişeli veya düşünceli					
Sinirli veya sıkılgan					
İnsanların önünde yemek yemekten çekinme					
<b><u>4- Davranışsal Etkiler</u></b>					
Bazı yiyecek tür ve miktarlarını sınırlama					
Diğer insanlarla etkileşimden kaçınma					

## 10. ÖZGEÇMİŞ

<b>Adı</b>	Damla	<b>Soyadı</b>	Öztürk
<b>Doğum Yeri</b>	Elazığ	<b>Doğum Tarihi</b>	05.08.1989
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>Tel</b>	05545153068
<b>E-mail</b>	dml-ztrk@hotmail.com		

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Doktora/Uzmanlık</b>		
<b>Yüksek Lisans</b>	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi / İstanbul	2014
<b>Lisans</b>		
<b>Lise</b>	Bahçeşehir Atatürk Anadolu Lisesi / İstanbul	2008

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (Yıl - Yıl)</b>
Uzmanlık	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.	2016-2019

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Okuduğunu Anlama*</b>	<b>Konuşma*</b>	<b>Yazma*</b>
İngilizce	İyi	İyi	İyi

<b>Yabancı Dil Sınav Notu #</b>								
YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	77,5							

## Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Programları	İyi
SPSS İstatistik Programı	İyi
Endnote Referans Programı	İyi

## MAKALELER

### Uluslararası dergilerde yayımlanan makaleler

1. Pinar Yılmaz Atali, Sezai Sonmez, **Damla Ozturk**, Faik Bulent Topbasi (2015). In-vitro Evaluation of Cervical Micro leakage of the Class II Bulk Fill Restorations. Paripex-Indian Journal of Research 2015, 4(10), 172-175.

## ÖZET BİLDİRİLER

### Uluslararası

1. **Damla Öztürk**, Gamze Kavuncu, Ömer Birkan Ağralı, Başak Doğan (2018). Regenerative Periodontal Treatment of Localized Aggressive Periodontitis. TDA 24nd International Dental Congress, Istanbul, Turkey
2. **Damla Öztürk**, Hafize Öztürk Özener, Omer Ahsen Naeem, Rifat Gözneli, Leyla Kuru (2018). Multidisciplinary Rehabilitation of Teeth with Insufficient Clinical Crown Length. TDA 24nd International Dental Congress, Istanbul, Turkey
3. **Damla Öztürk**, H. Selin Yıldırım, Leyla Kuru (2018). Increasing the Width of Keratinized Attached Gingiva Around Dental Implants Using Free Gingival Graft Procedure: Case Series. EuroPerio9, Amsterdam, Netherlands
4. Ilgın Cebeci, **Damla Öztürk**, Begüm Doğan, Başak Doğan, Nural Bekiroğlu (2018). Assessment of Oral Health in Alzheimer Patients. 23rd BaSS Congress, Iasi, Romania
5. **Damla Öztürk**, H. Selin Yıldırım, Hasan Garip, Yıldız Garip Berker, Coşkun Yıldız, Leyla Kuru (2017). Multidisciplinary Treatment of Intrabony Defect After Root Resection. Turkish Society of Periodontology 47th International Scientific Congress, Istanbul, Turkey
6. **Damla Öztürk**, Süleyman Emre Meşeli, Leyla Kuru (2017). Treatment of Recurrent Severe Inflammatory Gingival Overgrowth with Diode Laser Therapy. TDA 23nd International Dental Congress, Istanbul, Turkey
7. **Damla Öztürk**, Hafize Öztürk Özener, Leyla Kuru (2017). Periodontal Regenerative Therapy of Intentionally Replanted Periodontally Compromised Tooth: Hopeless to Hopeful. 22nd BaSS Congress, Thessaloniki, Greece
8. Pinar Yılmaz Atali, Sezai Sonmez, **Damla Ozturk**, Faik Bulent Topbasi (2015). In-vitro Evaluation of Cervical Micro leakage of the Class II Bulk Fill Restorations. International Dental Journal 2015; 65 (Suppl. 2): 55-100.