

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**PERİODONTAL SAĞLIK DURUMUNUN ALZHEİMER HASTALIĞI İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Kübra KARADURAN

Periodontoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şadiye GÜNPINAR

NİSAN 2023

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**PERİODONTAL SAĞLIK DURUMUNUN ALZHEİMER HASTALIĞI İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Kübra KARADURAN

Periodontoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şadiye GÜNPINAR

NİSAN 2023

ÖNSÖZ

Bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren, mesleki açıdan kazanmış olduğu deneyimlerini sabırla aktaran, tez çalışmamda ilgisini ve emeğini esirgemeyen, tecrübelerine saygı duyduğum, tez danışmanım, bölüm başkanım saygıdeğer Doç. Dr. Şadiye GÜNPINAR'a,

Uzmanlık eğitimimde çok emeği geçen, beraber ameliyat yapmaktan mutluluk duyduğum, bana hep destek olan, tez sürecim boyunca ilgisi ve yardımlarıyla büyük katkılar sağlayan ve benim için çok değerli olan Uzm. Dr. Ahmet AYDOĞDU'ya,

Bu çalışma sayesinde tanıdığım, çalışmamın gerçekleştirilmesinde büyük emekleri olan ve çalışma süresince ilgisi ve desteği ile hep yanımda olan Uzm. Dr. Özlem GELİŞİN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren saygıdeğer Prof. Dr. Banu Arzu ALKAN, Prof. Dr. Mihtikar GÜRSEL, Doç. Dr. Umut BALLI, Uzm. Dr. Demet ŞAHİN, Uzm. Dr. Esra DEMİR, Uzm. Dr. Valeh GAHRAMANOV'a,

Uzmanlık eğitimine beraber başladığım ve bu süreç boyunca birlikte çalıştığım arkadaşlarım Dt. Sedanur YAVUZ, Dt. Ümran GÜNDOĞDU EZER, Dt. Cansu Can YAŞAR, Dt. Sanubar SHAKILIYEVA, Dt. Şeyma KÖLE, Dt. Ömercan AKTAR, ve Dt. Seda GÖNÜLAY'a,

Özveriyle çalışan tüm klinik personeline,

Her mutluluğumda ve üzüntümde yanımda olan babama, fikir arkadaşım Fatma ablama, biricik babaanneme, kardeşlerime, tüm aileme ve arkadaşlarıma

Teşekkürlerimi sunarım.

Nisan 2023

Kübra KARADURAN
(Diş Hekimi)

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.

Kübra KARADURAN

İmza

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	ii
BEYAN.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR.....	vi
SEMBOLLER	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
SUMMARY	xi
1.GİRİŞ	1
1.1 Tezin Amacı	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Alzheimer Hastalığı	5
2.1.1 Alzheimer hastalığı patolojisi	6
2.1.2 Alzheimer hastalığı genetiği	7
2.1.3 Alzheimer hastalığı tanısı ve evreleri.....	8
2.1.4 Alzheimer hastalığı tedavisi.....	10
2.1.5 Alzheimer hastalığı ve kronik enflamasyon.....	11
2.2 Periodontal Hastalık	13
2.2.1 Periodontal hastalığın patogenezi	13
2.2.2 Periodontal hastalık sınıflaması	14
2.2.3 Periodontitis tanısı ve evreleri.....	14
2.2.4 Periodontal hastalık ve diş kaybı.....	15
2.3 Periodontal Hastalık ve Alzheimer Hastalığı İlişkisi	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
3.1 Hasta Seçimi.....	19
3.2 Çalışma Grupları	20
3.3 Çalışma Planı	20
3.4 Klinik Kayıtlar	21
3.4.1 Klinik demans derecelendirme ölçeği	22
3.4.2 Mini mental durum değerlendirme testi.....	22
3.4.3 Dental plak varlığı.....	24
3.4.4 Sondalamada kanama.....	24
3.4.5 Sondalanabilir cep derinliği	25
3.4.6 Klinik ataşman seviyesi.....	25
3.4.7 Furkasyon defektlerinin değerlendirilmesi	25
3.4.8 Mobilite	26
3.4.9 Periodontal durum teşhisi.....	26
3.4.10 Eichner indeksi.....	27
3.5 İstatistiksel Değerlendirme.....	28

4. BULGULAR	30
4.1 Demografik Veriler	30
4.2 Klinik Veriler	31
4.2.1 Bilişsel durumun değerlendirilmesi	31
4.2.2 Periodontal kayıtlar	33
4.2.3 Oklüzal ilişki durumunun değerlendirilmesi.....	33
4.2.4 Biyokimyasal parametreler	34
4.3 Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyon Analizi.....	36
4.5 SMMT Puan Değişimine İlişkin Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi	38
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	48
EKLER	55
ÖZGEÇMİŞ	65



KISALTMALAR

Aβ	: Amiloid β
APP	: Amiloid Prekürsör Protein
AβPP	: Amiloid β Prekürsör Protein
PSEN1	: Presenilin-1
PSEN2	: Presenilin-2
ApoEϵ4	: Apolipoprotein E ϵ 4
NINCDS-ADRDA	: Ulusal Nörolojik ve İletişimsel Bozukluklar ve İnme Enstitüsü & Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Derneği
DSM-V	: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı Beşinci Baskı
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MMT	: Mini Mental Test
SMMT	: Standardize Mini Mental Test
HBB	: Hafif Bilişsel Bozukluk
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
FDA	: ABD Gıda ve İlaç İdaresi
CRP	: C-Reaktif Protein
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör α
TGF- β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü β
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1β	: İnterlökin-1 β
IL-6	: İnterlökin-6
IL-12	: İnterlökin-12
IL-18	: İnterlökin-18
AAP	: Amerika Periodontoloji Akademisi
EFP	: Avrupa Periodontoloji Akademisi
PY	: Plak Yüzdesi
SKY	: Sondalamada Kanama Yüzdesi
SCD	: Sondalanabilir Cep Derinliği
KAS	: Klinik Atışman Seviyesi
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu

SEMBOLLER

%	: Yüzde
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
Δ	: Delta
$A\beta$	: Amiloid Beta
ϵ	: Epsilon
$\geq$	: Büyük eşittir
$\leq$	: Küçük eşittir
cm^2	: Santimetre kare
mm	: Milimetre



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1: Çalışma popülasyonuna ait demografik veriler.	30
Tablo 4.2: Çalışma popülasyonuna ait sistemik hastalık varlığı.	30
Tablo 4.3: Çalışma gruplarındaki SMMT puan durumu ve değişimi.	31
Tablo 4.4: Dişli hastalarda gruplara göre SMMT puan durumu ve değişimi.	31
Tablo 4.5: Dişsiz hastalarda gruplara göre SMMT puan durumu ve değişimi.	32
Tablo 4.6: Hastalarda periodontal duruma göre SMMT puan durumu ve değişimi.	32
Tablo 4.7: Dişli hastalarda gruplara göre periodontal verilerin dağılımı.	33
Tablo 4.8: Oklüzal ilişki tiplerine göre SMMT puan durumu ve değişimi.	33
Tablo 4.9: Dişli hastalarda oklüzal ilişki tiplerine göre periodontal verilerin dağılımı.	34
Tablo 4.10: Çalışma popülasyonuna ait biyokimyasal verilerin gruplara göre dağılımı.	35
Tablo 4.11: Dişli hastalarda biyokimyasal verilerin gruplara göre dağılımı.	36
Tablo 4.12: Dişsiz hastalarda biyokimyasal verilerin gruplara göre dağılımı.	36
Tablo 4.13: Parametreler arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon matriksi.	37
Tablo 4.14: SMMT puan değişimine göre çoklu regresyon analizi sonuçları.	39

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 3.1: Çalışma Planı.....	21
Şekil 3.2: Eichner İndeksi.....	27



PERİODONTAL SAĞLIK DURUMUNUN ALZHEİMER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Alzheimer hastalığı patogenezi hakkında çok şey bilinmesine rağmen, halen kesin bir tedavisi olmayan hastalıktır. Bu nedenle, hastalığın risk faktörlerinin doğru değerlendirilmesi hastalığın önlenmesinde önem kazanmaktadır. Periodontal hastalık gibi kronik enflamatuvar hastalıkların, Alzheimer hastalığının başlangıcını ve ilerlemesini hızlandırabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle bu çalışmanın amacı, mevcut periodontal durumun Alzheimer hastalığının ilerleme hızı üzerine etkisini araştırmaktır.

Klinik Demans Derecelendirme Ölçeğine göre Evre 1 (n=42), Evre 2 (n=29) ve Evre 3 (n=19) olmak üzere üç gruba ayrılan 90 Alzheimer hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların başlangıç ve 6. aydaki bilişsel durumları Standardize Mini Mental Test (SMMT) ile değerlendirildi. Klinik muayenede plak yüzdesi (PY), sondalamada kanama yüzdesi (SKY), sondalanabilir cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS) değerleri ve diş sayısı kaydedildi. Bireylerin mevcut oklüzal ilişki durumu Eichner İndeksi kullanılarak değerlendirildi ve hastalar Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 olarak sınıflandırıldı.

Çalışmadaki 90 Alzheimer hastasının 65'i periodontitis olan dişli bireylerden ve 25'i aktif periodontal hastalığı olmayan dişsiz bireylerden oluştu. Gruplar arasında Alzheimer hastalarının yaşları açısından anlamlı fark olduğu ($p<0.05$) diğer taraftan, cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi ($p>0.05$). SMMT puanları ve SMMT puan değişimi (Δ SMMT) tüm katılımcılarda ve ayrı olarak dişli Alzheimer hastalarında değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Diğer taraftan, dişsiz Alzheimer hastalarına ait Δ SMMT'nin gruplar arasında farklı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Dişli Alzheimer hastalarında SKY, Evre 3 Alzheimer grubunda diğer gruplara göre; KAS değeri Evre 3 ve Evre 2 Alzheimer hastalarında Evre 1 Alzheimer hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). İlave olarak, SCD değerlerinin Evre 3 Alzheimer hastalarında Evre 1 Alzheimer hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$). Δ SMMT ile SKY ($r=0.308$, $p=0.013$) ve SCD ($r=0.275$, $p=0.027$) arasında pozitif ilişki olduğu tespit edildi. Alzheimer hastalığının evresi, yaş, periodontal hastalık varlığı ve C-reaktif protein seviyesinin Δ SMMT üzerine etkisi birlikte değerlendirildiğinde bireylerin Evre 2 ve Evre 3 Alzheimer grubunda olmalarının, yaş değişkeninin ve periodontal hastalık varlığının anlamlı düzeyde etkisi olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Çalışmamızın sınırları dahilinde, periodontitis varlığının Alzheimer hastalığının şiddetini ve hastalığın ilerleme hızını artırabileceği sonucuna varılabilir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, periodontal hastalık, periodontitis, oklüzyon, çiğneme

ANALYZING THE RELATIONSHIP BETWEEN PERIODONTAL STATUS AND ALZHEIMER'S DISEASE

SUMMARY

Although much is known about the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD), it has still no precise treatment. Therefore, the correct evaluation of the risk factors of the disease gains importance in the prevention of the disease. It is thought that chronic inflammatory diseases such as periodontal disease may accelerate the onset and progression of AD. For this reason, the aim of this study is to investigate the effect of the current periodontal status on the progression rate of AD.

A total of 90 Alzheimer's patients, who were divided into three groups as Stage 1 (n=42), Stage 2 (n=29) and Stage 3 (n=19) based on the Clinical Dementia Rating Scale, were included in the study. Cognitive status of the patients at baseline and 6th month were evaluated with the Standardized Mini-Mental Test (SMMT). In clinical examination, plaque percentage (PP), bleeding on probing (BOP), probing pocket depth (PPD), clinical attachment level (CAL) values and the number of teeth were recorded. The current occlusal relationship status of the individuals was evaluated using the Eichner Index, and the patients were classified as Type 1, Type 2, and Type 3.

In this study, of 90 Alzheimer's patients, 65 were toothed individuals with periodontitis and 25 were edentulous individuals without active periodontal disease. It was determined that there was a significant difference between the groups in terms of age of Alzheimer's patients ($p < 0.05$), on the other hand, there was no statistically significant difference in terms of gender ($p > 0.05$). When SMMT scores and SMMT score changes (Δ SMMT) were evaluated in all participants and in patients with toothed Alzheimer's alone, it was determined that there was a significant difference between the groups ($p < 0.05$). On the other hand, Δ SMMT of edentulous Alzheimer's patients did not differ between the groups ($p > 0.05$). BOP in patients with toothed Alzheimer's was significantly higher in Stage 3 Alzheimer's group than in other groups, and CAL value were significantly higher in Stage 3 and Stage 2 Alzheimer's patients than in Stage 1 Alzheimer's patients ($p < 0.05$). In addition, PPD value were found to be significantly higher in Stage 3 Alzheimer's patients than in Stage 1 Alzheimer's patients ($p > 0.05$). A positive correlation was found between Δ SMMT and BOP ($r = 0.308$, $p = 0.013$) and PPD ($r = 0.275$, $p = 0.027$). When the effect of stage of AD, age, presence of periodontal disease and C-reactive protein levels on Δ SMMT were evaluated together, it was determined that the individuals being in the Stage 2 and Stage 3 Alzheimer's group, the age variable and the presence of periodontal disease had a significant effect ($p < 0.05$).

Within the limits of our study, it can be concluded that presence of periodontitis may increase the severity and rate of the progression of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's Disease, cognitive decline, periodontal disease, periodontitis, occlusion, chewing

1.GİRİŞ

Bellek, dil, dikkat, düşünme ve karar verme gibi davranışsal ve bilişsel işlevlerde belirti vermeden başlayan ve ilerleyici bozulmayla karakterize olan Alzheimer hastalığı merkezi sinir sistemini (MSS) yaygın olarak etkileyen nörodejeneratif bir hastalıktır [1]. Hastalığın patogenezinin ekstrasellüler amiloid beta ($A\beta$) plakları birikimi, intrasellüler nörofibriller yumaklar halinde hiperfosforile tau birikimi ve nöroenflamasyon sorumludur [2]. Demansın en yaygın şekli olan Alzheimer hastalığının prevalansı ilerleyen yaşla birlikte artar [3]. Alzheimer hastalığı 60 veya 65 yaş sınırına göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı olarak iki farklı şekilde sınıflandırılır [4]. Alzheimer hastalığının erken başlangıçlı ailesel formlarının amiloid beta prekürsör protein ($A\beta$ PP), Presenilin-1 (PSEN1) ve Presenilin-2 (PSEN2) genlerindeki otozomal dominant mutasyonlarla ilişkili olduğu, geç başlangıçlı vakaların ise ana genetik risk faktörünün Apolipoprotein E (APOE) $\epsilon 4$ aleli varlığı olduğu bildirilmiştir [4]. Alzheimer hastalığı için yaş, kadın cinsiyet, genetik ve ailede Alzheimer hastalığı öyküsünün bulunması gibi değiştirilemez risk faktörlerine ek olarak değiştirilebilir risk faktörleri de tanımlanmıştır [5]. Bu değiştirilebilir risk faktörleri düşük eğitim düzeyi, hipertansiyon, sigara, diyabet, obezite, depresyon, aşırı alkol tüketimi, travmatik beyin hasarı, işitme bozukluğu, sedanter yaşam tarzı, azalmış sosyal temas ve hava kirliliğidir [5]. Yapılan çalışmalar periferik organlardaki kronik enflamatuvar hastalıklar ve durumlar olan kardiyovasküler hastalık [6], obezite [7], diyabet [8], depresyon [9], yüksek kolesterol [10] ve periodontitisin [11] MSS'deki enflamatuvar durumu etkileyebileceğini ve Alzheimer hastalığının moleküler patolojisini şiddetlendirebileceğini göstermektedir.

Amerika Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) tarafından desteklenen 2017'deki Periodontal ve Peri-implant Hastalıkları ve Durumların Sınıflamasına İlişkin Dünya Çalıştayının kararlarına göre periodontitis; periodontal ataşman ve kemik kaybı ile ilerleyen kronik çözülme ve yıkıcı enflamatuvar yanıtlarla sonuçlanan disbiyotik plak biyofilmleri ile ilişkili multifaktöriyel bir hastalıktır [12]. Periodontal sağlıktan hastalığa geçişte oral

mikrobiyotanın disbiyozu rol oynar [13]. Periodontal hastalığın patogeneziyle ilgili yapılan çalışmalardaki zorlukların sebepleri ilişkili mikrobiyomun karmaşıklığı ve hastalar arasındaki bireysel farklılıklardır [14]. Bununla birlikte üzerinde çok sayıda çalışma yapılmış en çok bilinen periodontal patojenler olan *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola* hastalıklı periodontal dokularla ilişkili biyofilmde tanımlanmış olan mikroorganizmalardır [15]. Periodontal hastalığın etiyolojisi ve patogeneziyle güçlü bir şekilde ilişkilendirilen periodontal patojenler çeşitli virülans faktörlerine sahiptirler ve konak savunma yanıtını bozarak periodontal desteğin kaybına neden olurlar [16]. Periodontal hastalık tedavi edilmediğinde diş mobilitesi, çiğneme disfonksiyonu, estetik bozukluklar ve diş kaybına neden olur [17].

Günümüze kadar yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, sistemik enfeksiyon ve enflamatuvar durumların artmış Alzheimer hastalığı riski ile ilişkili olabileceğini ve Alzheimer hastalığının ilerlemesini hızlandırabileceğini göstermektedir [18]. Kronik enflamatuvar bir hastalık olan periodontal hastalığın da düşük dereceli sistemik enflamasyona neden olabileceği bildirilmiştir [17]. Chen ve ark. [19] yaptıkları çalışmalarında 10 yıldır periodontal hastalığa sahip olan 50 yaş ve üstü bireylerin Alzheimer hastalığına yakalanma riskinin periodontal hastalığı olmayan bireylere göre arttığını, Tzeng ve ark. [20] ise periodontal hastalığa sahip 70 yaş ve üstü bireylerde demans gelişme riskinin periodontal hastalığı olmayanlara göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Yapılan çalışmalar diş kaybının ve çiğneme disfonksiyonunun Alzheimer hastalığı için olası risk faktörleri arasında olduğunu göstermektedir [21]. Diş kaybının oklüzyonda bozulmaya neden olarak çiğneme disfonksiyonuna yol açtığı bilinmektedir [22]. İlave olarak, çiğneme fonksiyonunun serebral kan akımını ve hipokampal aktiviteyi artırdığı yapılmış olan klinik çalışmalar ile gösterilmiştir [23, 24]. Bu nedenlerden dolayı çiğneme disfonksiyonunun demansın ilerlemesi üzerine etkisi olabileceği düşünülebilir [21].

Alzheimer hastalığının kesin tanısı otopsi ya da biyopsi ile yapılan nöropatolojik incelemeler sonucu konulabilmektedir [25]. Klinikte konulan tanı ise olası Alzheimer hastalığı tanısıdır [1]. Alzheimer hastalığı tanı kriterleri 2011 yılında güncellenmiş olup yeni tanı kriterlerine göre; demans varlığının belirlenmesi, olası Alzheimer hastalığı tanısı konulması, olası Alzheimer hastalığı tanısının kesinliğinin artırılması ve Alzheimer hastalığı etiyolojisinde biyobelirteç olasılığının değerlendirilmesinden

oluşan dört aşamalı bir yaklaşım önerilmiştir [1]. Alzheimer hastalığının klinik tanısı semptomların hafif olduğu erken dönemlerde zordur ancak hastalık patolojisinin semptomlarından önce geliştiği bilinmektedir. Bu nedenle rutin olarak kullanımı önerilmemekle birlikte ihtiyaç duyulduğunda klinisyen biyobelirteçleri erken tanı veya klinik öncesi patolojik değişimin belirteçleri olarak kullanabilir [1]. Tanıya yönelik yardımcı yöntemler arasında nöropsikolojik testler, olası mutasyonlar için genetik testler ve biyobelirteçler ile yapılan çalışmalar yer almaktadır [1, 2]. Hastalığın klinik takibinde bilişsel kapasiteyi ve mental durumu değerlendirmek amacıyla hastalara nöropsikolojik testler yapılmaktadır [1]. Alzheimer hastalığının seyri kişiden kişiye farklılıklar göstermekte olup hastalığın ilerleme hızı bazı hastalarda yavaş bazı hastalarda daha hızlıdır [2]. Alzheimer hastalığı şikâyet ve bulguların şiddetine göre erken evre, orta evre ve ileri evre olarak üçe ayrılır. Erken evrede bellek bozukluğu ve yeni bir bilginin öğrenilmesinde güçlük gözlenir [26]. Erken evreye göre belirtilerin daha da belirginleştiği orta evrede birçok işlevde kayıplar gözlenir [26]. Tüm işlevlerde kötüleşmenin devam ettiği ileri evrede hastaların en temel günlük yaşam aktivitelerini sürdürebilmesi için bile bir başkasının yardımına ihtiyacı vardır [26]. Günümüzde hala Alzheimer hastalığının kesin bir tedavisi olmayıp semptomatik tedavi yaklaşımları kullanılmaktadır [2]. Çalışmaları hala sürmekte olan ve yavaş yavaş klinik kullanıma giren antiamiloid tedaviler umut verici görünmektedir [2]. Alzheimer hastalığının tedavisinde amaç bilişsel işlevlerde iyileşme sağlamak, progresif bilişsel kaybı yavaşlatmak ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme becerisini sürdürmektir [2].

Alzheimer hastalığı patogenezi hakkında çok şey bilinmesine rağmen halen kesin tedavisi olmayan bir hastalıktır. Bu nedenle hastalığın olası risk faktörlerinin doğru belirlenmesinin ve bu risk faktörlerine yönelik bireylerin tedavi edilmelerinin Alzheimer hastalığının önlenmesinde veya ilerlemesini yavaşlatmada önemli olduğu düşünülmektedir.

1.1 Tezin Amacı

Bu çalışmanın amacı olası Alzheimer hastalığı tanısı almış bireylerde mevcut periodontal durum ve oklüzal ilişki durumu ile Alzheimer hastalığının ilerleme hızı arasındaki ilişkinin incelenmesidir. Bu amaçla olası Alzheimer hastalığı tanısı almış bireylerde;

1. Başlangıç ve 6. aydaki Standardize Mini Mental Test (SMMT) puan değerleri kaydedilecek ve hastalığın ilerleme hızı takip süresindeki SMMT puan değişimi ile belirlenecektir.
2. Plak Yüzdesi (PY), Sondalamada Kanama Yüzdesi (SKY), Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD), Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) değerleri ve diş sayısı kaydedilecektir.
3. Oklüzal ilişki durumu, Eichner İndeksine göre belirlenecek ve bireyler kategorize edilecektir.
4. SMMT puan değerlerindeki değişim ile mevcut klinik parametreler ve oklüzal ilişki durumu arasındaki ilişki değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Alzheimer Hastalığı

Demans, yaygın bir halk sağlığı problemi olup kişinin azalan bilişsel yetiler gösterdiği nörolojik bir bozukluktur [1, 3]. Birden fazla bilişsel alanda bozulma olarak görülen demansta bellek kaybı, düşünme bozuklukları ve günlük aktiviteleri gerçekleştirme yeteneğinin azalması görülür [1]. Kişinin demans tanısı alması için tanımlayıcı kriter, mental fonksiyonların demans öncesi düzeyin altına düşmesi gerekliliğidir [1]. Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Beşinci Baskısına “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition” (DSM-V) [27] göre demans sınıflaması; Alzhiemer Hastalığı, Lewy Cisimcikli Demans, Frontotemporal Lobar Dejenerasyon, Vasküler Demans, Parkinson Hastalığı, Huntington Hastalığı, Travmatik Beyin Sarsıntısı, Madde ve İlaç Kullanımına Bağlı Demans, HIV Enfeksiyonuna Bağlı Demans, Prion Hastalığına Bağlı Demans, Diğer Medikal Hastalıklara Bağlı Demans, Çoklu Etiyolojilere Bağlı Demans şeklindedir.

Alzheimer hastalığı demansın en yaygın şekli olup MSS’nin geniş alanlarını etkileyen ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalıktır [1, 2]. Aβ plakları ve nörofibriller yumaklar hastalığın patogenevizinden sorumludur [2]. Alzheimer hastalığında ilerleyici ve geri dönüşü olmayan bir nöronal hasar olduğu için hastada başlangıçta iletişim bozukluğu, oryantasyon bozukluğu, kişisel bakım yetersizliği, nöropsikiyatrik bozukluk ve davranış bozukluğu ortaya çıkar ve devamında hastalık ilerlediğinde hasta konuşamaz, yutamaz veya yürüyemez hale gelebilir [28]. Alzheimer hastalığı için en büyük risk faktörü yaşlanmadır [29]. 65 yaşından sonra her 5 yılda bir Alzheimer hastalığı olma riski yaklaşık iki katına çıkmakta [29] ve kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir [30]. Multifaktöriyel bir hastalık olan Alzheimer hastalığı için yaş ve kadın cinsiyete ek olarak çeşitli genetik ve çevresel risk faktörleri tanımlanmıştır [5]. Bunlar APOE geninin ε4 alelinin varlığı [4], ailede Alzheimer hastalığı öyküsü olması [31], orta veya şiddetli travmatik beyin hasarı [32], Down sendromu [33],

kardiyovasküler hastalık öyküsü [6], diyabet [8], obezite [7], sigara [34] ve yüksek kolesterol seviyesi [10] gibi risk faktörleridir.

2.1.1 Alzheimer hastalığı patolojisi

Alzheimer hastalığının patogenezi açıklayabilmek için amiloid kaskad hipotezi, tau hipotezi, kolinerjik hipotez, enflamasyon hipotezi ve patojen hipotezi gibi birçok hipotez geliştirilmiştir [35]. Günümüze kadar yapılmış olan çalışmalar sonucunda amiloid patolojisinin başlatıcı olay olduğu kanısı ön plana çıkmaktadır [36, 37].

Alzheimer hastalığında görülen temel nöropatolojik bulgular senil plaklar ve nörofibriller yumaklardır [2]. Senil plaklar, bir transmembran proteini olan amiloid prekürsör protein (APP)'nin enzimatik proteolizi sonucunda oluşan A β 'dan oluşur [2]. APP'nin proteolizi için amiloidojenik olmayan (α -sekretaz aracılı) ve amiloidojenik (β - ve γ -sekretaz aracılı) olmak üzere iki yol vardır [38]. APP'nin α -sekretaz ile proteolizi sonucunda nöroprotektif etkisi olduğu düşünülen çözünür bir molekül olan sAPP α oluşur [38]. APP'nin β - ve γ -sekretaz ile proteolizi sonucunda ise sAPP β ve 40 veya 42 aminoasit uzunluğunda olan A β oluşur [38]. İnsanda en çok üretilen A β formu 40 amino asit uzunluğunda olan A β 40'dur [38]. A β ekstrasellüler alanda β -amiloid oligomerleri ve ardından amiloid plakları oluşturmak üzere toplanabilmektedir [39]. A β 42 formu, A β 40'a göre agregasyona daha yatkındır [38]. Ekstrasellüler alanda biriken ve nörotoksik olan A β 42, tau hiperfosforilasyonunu tetikleyebilir ve bu durum nöronlarda dejenerasyona ve ölüme neden olabilir [38].

Alzheimer hastalığında hiperfosforile tau proteini nöronal akson boyunca uzanan mikrotübülleri bağlama ve stabilize etme yeteneklerini kaybetmiştir [40]. Hiperfosforile tau mikrotübüllere bağlanamayıp polimerleşerek nörofibriller yumaklar olarak bilinen çift sarmal filamentler oluşturur [40]. Nöronların içinde biriken ve hücreler boyunca prion benzeri bir şekilde yayılabilen nörofibriller yumaklar nörodejenerasyona ve nöron ölümüne sebep olur [35]. Diğer taraftan, kolinerjik hipoteze göre ise Alzheimer hastalığı semptomları; nöron hücrelerinin ölümü sonucunda asetilkolin nörotransmitterinin sentezinin ve salınımının azalması ile açıklanmaktadır [35].

Alzheimer hastalığının patogenezi açıklayabilmek için geliştirilen hipotezlerden bir diğeri olan enflamasyon hipotezine göre A β plaklarının ve nörofibriller yumakların birikmesi MSS'deki astrositleri ve beyne özgü makrofajlar olan mikrogiaları aktive

ederek enflamatuvar yanıt vermelerine neden olur [35, 41]. Aktive olan mikrogial hücrelerden salınan sitokinler, akut faz reaktanları, proenflamatuvar sitokinler ve nörotoksinler nöronal hasara neden olmaktadır ya da var olan nöronal hasarı şiddetlendirmektedir [41].

Enflamasyon hipoteziyle yakından ilişkili olan patojen hipotezine göre *spiroketler*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Toxoplasma gondii* ve *P. gingivalis* gibi mikroorganizmalar enflamatuvar yollarla Alzheimer hastalığının patogeneğinde rol oynamaktadır [42].

2.1.2 Alzheimer hastalığı genetiği

Alzheimer hastalığı 65 ya da 60 yaş sınırına göre erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı ve geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı olarak sınıflandırılır [4]. Tüm Alzheimer hastalarının yaklaşık olarak %5-10'u erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı tanılıdır [4]. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalarının çoğuna 45-60 yaşları arasında tanı konulurken ilk semptomları 30-65 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır [43]. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığına sahip vakaların yaklaşık %10'u aileseldir ve erken başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığı olarak adlandırılır [4]. Erken başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığı çoğunlukla A β PP, PSEN1 ve PSEN2 genlerindeki mutasyonların neden olduğu, otozomal dominant kalıtım paterni gösterir [4]. A β PP, 21. kromozom üzerinde yer alan ve 18 ekzondan oluşan tip I membran proteinidir [44]. β ve γ sekretaz tarafından APP'nin proteolitik yıkımı sonucu oluşan A β , Alzheimer hastalığının patogeneğinde yer almaktadır [44]. 14. kromozom üzerinde yer alan PSEN1, 467 aminoasitlik proteini kodlayan 12 ekzondan oluşur. APP ve Notch gibi çeşitli tip 1 transmembran proteinlerini parçalayan bir intramembranöz proteaz olan PSEN1, γ -sekretazın katalitik komponenti olarak işlev görür [45]. γ sekretazın aktivitesinin PSEN1 genindeki mutasyon sonucunda değişmesiyle A β_{40} ve A β_{42} oranları artar [44]. 1. kromozomun uzun kolu üzerinde yer alan PSEN2; 448 amino asitli bir proteini kodlayan 12 ekzondan oluşur. PSEN2 γ -sekretaz kompleksindeki proteinlerdendir ve gendeki mutasyon sonucunda A β_{40} ve A β_{42} oranlarını artırdığı ve bunda erken başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığı riskini artırabileceği rapor edilmiştir [44]. Sporadik erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı olarak adlandırılan ailesel olmayan erken başlangıçlı Alzheimer hastalığına sahip vakaların etiyolojisi ve genetik temeli net olarak bilinmemekle birlikte hastalığın poligenik olduğu düşünülmektedir [4].

Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı vakalarının oluşmasındaki en güçlü genetik risk faktörü APOE geninde $\epsilon 4$ alelinin varlığıdır [4]. 19. kromozom üzerinde yer alan APOE geni 299 aminoasitten oluşan Apo-E proteinini kodlamaktadır [46]. APOE geninin $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ve $\epsilon 4$ alelleri tarafından kodlanan Apo-E2, E3 ve E4 olarak üç adet izoformu bulunmaktadır. Bu izoformlardan 112. ve 158. pozisyonlarındaki aminoasitler farklı olup Apo-E2 (Cys112, Cys 158), Apo-E3 (Cys 112, Arg 158), Apo-E4 (Arg 112, Arg 158) şeklindedir [46]. Dünya genelinde APOE geninin $\epsilon 2$ aleli %8.4, $\epsilon 3$ aleli %77.9 ve $\epsilon 4$ aleli %13.7'lik bir sıklıkla bulunurken, Alzheimer hastalarında $\epsilon 4$ alelinin bulunma sıklığı yaklaşık %40'tır [46]. Bu üç alelin farklı kombinasyonları sonucunda üç adet homozigot ($\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$) ve üç adet heterozigot ($\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$) toplamda 6 farklı genotip mevcuttur [46]. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı riskini bir tane heterozigot $\epsilon 4$ aleli taşımak 3-4 kat, iki tane $\epsilon 4$ homozigot aleli taşımak ise 9-15 kat artırmaktadır [46]. Ayrıca, Alzheimer hastalığına sahip bireyler arasında $\epsilon 4$ aleli varlığı daha düşük hastalık başlangıç yaşı ile ilişkilendirilmektedir [46]. Toplumda bulunma sıklığı en yaygın alel olan $\epsilon 3$, Alzheimer hastalığı için nötr olarak kabul edilir [47]. $\epsilon 2$ aleli ise daha düşük Alzheimer hastalığı riski ile ilişkili olup koruyucu bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir [47].

2.1.3 Alzheimer hastalığı tanısı ve evreleri

Alzheimer hastalığının kesin tanısı otopsi ya da biyopsi ile alınan doku örneklerinde hastalığa özgü patolojik belirteçlerin saptanmasıyla konulabilmektedir [25]. Son yıllarda kullanılmaya başlanan nörogörüntüleme ve vücut sıvısı (beyin omurilik sıvısı ve plazma) biyobelirteçleri ile patolojik tanıya yaklaşılabilmektedir [1]. Klinikte Alzheimer hastalığı tanısı konulmasında kullanılan tek bir test yoktur [2]. Tanı konulmasında yardımcı yöntemler olarak psikiyatrik geçmiş incelenmesi, tıbbi ve aile öyküsünün alınması, demans semptomlarına neden olabilecek olası diğer nedenleri Alzheimer hastalığından ayırt edebilmek için kan testleri ve beyin görüntüleme yapılması, nöropsikolojik testler, olası mutasyonlar için genetik testler ve biyobelirteçler ile yapılan çalışmaları kullanmaktadır [1, 2]. Nöropsikolojik testler kognitif kapasiteyi ve mental durumu değerlendirir [1]. Kısa uygulama süresi ve basit uygulanma şekline sahip olan Mini Mental Test (MMT) bilişsel performansı kantitatif değerlendirmek amacı ile klinik pratikte sıklıkla kullanılan kognitif bir testtir [48].

Yapılan araştırmalara göre Alzheimer hastalığının; preklinal Alzheimer hastalığı, Alzheimer hastalığına bağlı hafif bilişsel bozukluk (HBB) ve Alzheimer hastalığına

bağlı demans olmak üzere üç aşaması tanımlanmaktadır [2]. Preklinik Alzheimer hastalığı aşamasında kişi bilişsel olarak normaldir ancak Alzheimer hastalığına ait patolojik belirteçler mevcuttur [2, 49]. Preklinik Alzheimer hastalığı; Alzheimer hastalığına ait nöropatolojik lezyonların başlangıcından Alzheimer hastalığının semptomlarının başlangıcına kadar olan süreci ifade eder [49]. Alzheimer hastalığının semptomatik predemans aşamasını ifade etmek için Alzheimer hastalığına bağlı HBB tanımı kullanılmaktadır [50]. Alzheimer hastalığının klinik tanısı için DSM-V [27] ve Ulusal Nörolojik ve İletişimsel Bozukluklar ve İnme Enstitüsü & Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Derneği “National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association” (NINCDS-ADRDA) [1] tanı kriterleri sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tanı kriterlerine göre klinikte konulan tanı ‘olası Alzheimer hastalığı’ tanısıdır. Klinikte olası Alzheimer hastalığı tanısı bellek, lisan, uzamsal algı, dikkat, yürütücü işlevler, oryantasyon, problem çözme becerisi ve işlevsellik olmak üzere değerlendirilen sekiz alandan en az ikisinde bozulma olması ile konulur [1]. 2011 yılında NINCDS-ADRDA tarafından 1984 Alzheimer hastalığı tanı kriterleri güncellenmiş ve Alzheimer hastalığı tanısı için dört aşamalı bir yaklaşım önerilmiştir. İlk aşamada demansın varlığı belirlenir, ikinci aşamada olası Alzheimer hastalığı tanısı konulur, üçüncü aşamada olası Alzheimer hastalığı tanısının kesinliği artırılır, dördüncü aşamada ise Alzheimer hastalığı etiyolojisinde biyobelirteç olasılığı değerlendirilir [1]. Alzheimer hastalığında A β protein birikiminin ve nöronal dejenerasyonun belirteçleri olarak kullanılan iki biyobelirteç sınıfı vardır [1]. İlk biyobelirteç sınıfında düşük beyin omurilik sıvısı (BOS) A β ₄₂ ve pozitif pozitron emisyon tomografisi (PET) amiloid görüntüleme kullanılmaktadır. İkinci sınıfta kullanılan üç ana biyobelirteç ise yüksek BOS tau (toplam ve fosforile) ve ¹⁸fluorodeoxyglucose PET üzerinde temporal ve parietal kortekste azalan metabolizma, temporal (medial, bazal ve lateral) ve medial parietal kortekste manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de atrofi olmasıdır [1]. Alzheimer hastalığının klinik tanısı semptomların hafif olduğu erken dönemlerde zordur ancak hastalık patolojisinin semptomlarından önce geliştiği bilinmektedir, bu nedenle rutin olarak kullanımı önerilmemekle birlikte klinisyen ihtiyaç duyduğunda biyobelirteçleri erken tanı veya klinik öncesi patolojik değişimin bir göstergesi olarak kullanabilir [1].

Alzheimer hastalığı klinik tabloya göre erken, orta ve ileri olarak üç evreye ayrılmaktadır [26]. Klinikte hastalığı evrelendirmek için Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği [51] kullanılır. Alzheimer Hastalığının belirtileri kişinin bulunduğu evreye göre değişmektedir. Alzheimer hastalığının erken evresinde kişi yakın geçmişi hatırlamakta zorluklar yaşarken uzak geçmişi hatırlamayla ilgili sorun bulunmaz ya da çok azdır ve bireyler bağımsız olarak toplumda aktif olarak yaşamlarını sürdürebilirler [26]. Bu klinik tabloya sahip olan hastalar Klinik Demans Derecelendirme Ölçeğine göre Evre 1'dir [51]. Bilişsel işlevlerin tüm yönleriyle etkilendiği orta evre en uzun süren dönem olup erken evreye göre belirtileri daha ağırdır [26]. Birçok işlevde kayıp yaşayan orta evredeki bir bireyin bakıma ihtiyacı vardır [26]. Bu klinik tabloya sahip olan hastalar Klinik Demans Derecelendirme Ölçeğine göre Evre 2'dir [51]. Tüm işlevlerde kötüleşmenin devam ettiği ileri evrede bir bireyin günlük aktivitelerini ve kişisel bakımlarını gerçekleştirebilmeleri için ise yardıma ihtiyacı vardır [26]. Beynin hareketle ilgili bölgelerinin hasar görmesiyle hareketlerini yönetme becerilerini kaybedip yatağa bağımlı hale gelebilirler [2, 26]. İleri evre döneminde beynin yutmayla ilgili bölgelerinin hasar görmesiyle yeme ve içme zorlaşır, yiyecekler aspirasyonla akciğere ulaşarak enfeksiyona (aspirasyon pnömonisi) neden olabilir [2]. İleri evre döneminde hareketsizlik, derin ven trombozu, yetersiz beslenme, yemek aspirasyonu riski ve enfeksiyonlar gibi birçok komplikasyon ortaya çıkar [26]. Bu klinik tabloya sahip olan hastalar Klinik Demans Derecelendirme Ölçeğine göre Evre 3 olarak sınıflandırılır [51].

2.1.4 Alzheimer hastalığı tedavisi

Alzheimer hastalığının kesin bir tedavisi olmayıp günümüzde semptomatik tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Bu tedavi yaklaşımları arasında farmakolojik olan ve farmakolojik olmayan yöntemler vardır [2].

Alzheimer hastalığının tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi “Food and Drug Administration” (FDA) tarafından altı ilaca onay verilmiştir [2]. Bu ilaçlardan donepezil, rivastigmin, memantin, galantamin ve donepezil ile memantin kombinasyonu Alzheimer hastalığının semptomlarını geçici olarak tedavi edip Alzheimer hastalığına neden olan beyindeki bozuklukları değiştirmemektedir [2]. Altıncı ilaç olan aducanumab, FDA tarafından Haziran 2021'de onaylanmıştır ve Alzheimer hastalığının semptomlarından ziyade altta yatan biyolojiyi ele alan ilk FDA onaylı ilaçtır [2]. Asetilkolinesteraz inhibitörü olan donepezil, rivastigmin ve

galantamin sinapslardaki asetilkolin miktarını artırarak etkilerini göstermekle birlikte Alzheimer hastalığının ilerlemesini ve sonucunu değiştirmeyip semptomların hafifletilmesi veya durdurulması için fayda sağladığı bildirilmektedir [52]. NMDA reseptör antagonisti olan memantin Alzheimer hastalığında nöronların ölümü sonucunda ortaya çıkan glutamat aracılı nörotoksisiteyi inhibe etme etkisi bulunmaktadır [53]. Aducanumab beta-amiloid plaklarını azaltarak etkisini gösterir [2]. FDA tarafından hızlandırılmış incelemeye alınmış ilaçlar olan donanemab ve lecanumab HBB'si olan veya erken evre Alzheimer hastalığı olanlarda kan-beyin bariyerini geçerek serebral A β 'yi temizleyerek etkisini gösterir [54].

Alzheimer hastalığı tedavisinde hastalığın evresine göre ilaç seçimi yapılmaktadır [52]. Erken ve orta evrede Alzheimer hastalığı tedavisi için donepezil, galantamin veya rivastigmin kullanılırken [52] memantin, orta ve ileri evre Alzheimer hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır [53]. Asetilkolinesteraz inhibitörleri hasta/hastalar için kontrendike ise memantin kullanılabileceği ya da hasta/hastalar asetilkolinesteraz inhibitörü kullanırken orta ya da ileri evre Alzheimer hastalığı olursa tedavilerine memantin eklenebileceği bildirilmiştir [52].

Farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları, hastalığın altında yatan biyolojiyi değiştirmeyip genellikle bilişsel işlevi, genel yaşam kalitesini ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme becerisini sürdürmek veya geliştirmek amaçlarıyla kullanılmaktadır [2]. Depresyon, apati, dalgınlık, uyku bozuklukları, ajitasyon ve saldırganlık gibi davranışsal semptomları azaltmak amacıyla kullanılan farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları arasında bilişsel uyarım, müzik temelli terapiler ve psikolojik tedavi yer almaktadır [2].

2.1.5 Alzheimer hastalığı ve kronik enflamasyon

Alzheimer hastalığında aktive olan mikrogliya ve astrositlerden sitokin salınımı sonucu meydana gelen kronik nöroenflamasyon önemli bir patofizyolojik durumdur [41]. Alzheimer hastalığı süresi boyunca beyinde oluşan nörodejenerasyon sonucunda enflamatuvar bir yanıt oluşmaktadır [35]. Devamında artan C-Reaktif Protein (CRP), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-1beta (IL-1 β), Transforme Edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β), interlökin-12 (IL-12) ve interlökin-18 (IL-18) seviyeleri Alzheimer hastalarının beyindeki hasarı artırdığı bildirilmiştir [35]. Mevcut olan nöroenflamasyon beyin hücrelerini uyararak daha fazla sitokin salınımına neden olur

ve bu durum sinaptik işlev bozukluğuna, kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin artmasına ve nörodejenerasyona sebep olmaktadır [42]. Beynin hemostazı için çok önemli olan kan-beyin bariyeri MSS'yi enflamatuvar mediatörler ve immün hücreler içeren periferik dolaşımdan ayıran fizyolojik bir bariyerdir [55]. Kan-beyin bariyerinin yapısı nörovasküler ünite olarak da bilinen beyin kılcal damarlarının endotel hücreleri, endotel hücrelerini birbirine bağlayan sıkı bağlantılardan ve bunları çevreleyen bazal lamina, perisitler ve astrositlerin uçlarından oluşur [55]. Alzheimer hastalığında kan-beyin bariyerinin damar sisteminde β -amiloid birikiminin enflamatuvar yanıt ve sitotoksositeye neden olmasının kan-beyin bariyerinin yapısının bozulmasına yol açtığı düşünülmektedir [56]. Yapılan bir çalışmada HBB'si olan bireylerde Alzheimer hastalığında biyobelirteç değişikliklerinden bağımsız olarak hipokampüste beyin kılcal damar hasarı ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin bozulmasının tespit edilmiş olması kan-beyin bariyerindeki değişimin bilişsel bozukluğun erken bir biyobelirteci olduğunu düşündürmektedir [57]. Alzheimer hastalığında kan-beyin bariyeri yapısının bozulmasının zamanlaması ise belirsizliğini korumakla birlikte HBB'si olanlarda bu yapısal bozulmanın gösterilmiş olması, bu durumun hastalığın erken döneminde görülebileceğini ve bilişsel bozulmaya katkıda bulunabileceğini göstermektedir [57, 58].

Yapılan çalışmalar periferik organlardaki kronik enflamatuvar hastalıklar ve durumların Alzheimer hastalığının moleküler patolojisini şiddetlendirebileceğini göstermektedir [18]. Periferik organlardaki enflamasyonun neden olduğu enflamatuvar yanıtın MSS'yi etkileyebileceği birçok yol bulunmaktadır. Kanda bulunan sitokinlerin kan-beyin bariyeri içermeyen organlardan beyin parankimine difüze olarak makrofajlar ile etkileşime girmesi, proenflamatuvar sitokinlerin endotel hücrelerini aktive ederek perivasküler makrofajlar yoluyla mikroglialarla etkileşim kurması veya sitokinlerin kan-beyin bariyeri boyunca aktif taşınma ile direkt olarak beyin dokusuna geçmesi bu yollar arasındadır [59]. Hipertansiyon [6], obezite [7], diyabet [8], depresyon [9], dislipidemi [10] ve periodontitis [11] gibi birçok kronik enflamatuvar hastalık ve durumların Alzheimer hastalığının patolojisiyle yakından ilişkili olduğu ve Alzheimer hastalığı olma riskini artırdığı bildirilmiştir.

2.2 Periodontal Hastalık

Diş çevreleyen ve destekleyen periodonsiyum; dişeti, sement, alveoler kemik ve periodontal ligamentten oluşur [60]. Dişleri ve destek yapılarını etkileyerek diş kaybına yol açabilen periodontal hastalık kronik enflamatuvar yapısı nedeniyle düşük dereceli sistemik enflamasyonu indükleyebilen bir durumdur [17].

2.2.1 Periodontal hastalığın patogenezi

Ağız boşluğunda diş gibi sert dokular üzerinde biriken ve karmaşık bir biyofilm olan dental plağın gelişimi üç aşamayla tamamlanmaktadır [61]. Plak gelişiminin ilk aşamasında diş yüzeyinde pelikül oluşur, ikinci aşamasında pelikula bakteriler tutunarak başlangıç kolonizasyonu olur ve son aşamada bakterilerin sekonder kolonizasyonu ile plak olgunlaşması tamamlanır [61]. Başlangıçta epitel hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar, nötrofiller, kompleman proteinleri ve nöropeptitler dahil olmak üzere doğal bağışıklık sistemi hücreleri tarafından supragingival ve subgingival plağa karşı verilen bir enflamatuvar yanıt vardır [62].

Periodontal sağlıktan periodontal hastalığa geçişte başlangıç lezyonu, erken lezyon, yerleşik ve ilerlemiş lezyon olmak üzere dört aşama tanımlanmıştır [63]. Mikrobiyal dental plağa karşı 2-4 gün içerisinde gingival dokuların verdiği enflamatuvar yanıt sonucunda oluşan başlangıç lezyonunda dokuda histolojik değişiklikler gözlemlenebilirken klinik enflamasyon belirtisi yoktur [63]. 4-10 gün içinde bağ dokusunda nötrofil ve makrofajların artması, lenfositlerin, plazma hücrelerinin ve mast hücrelerinin ortaya çıkması ve kompleman proteinlerinin aktive olmasıyla erken lezyon gelişmekte olup kanama gibi klinik belirtiler gözlemlenebilmektedir [63]. 2-3 hafta içinde gelişen yerleşik lezyon doğal bağışıklıktan kazanılmış bağışıklık yanıtına geçiş dönemi olup bu dönemde makrofajlar, plazma hücreleri ve T ve B lenfositler baskın rol oynamaktadır [63]. Yerleşik lezyon klinik olarak kanama, renk ve kontur değişikliklerinin gözlemlendiği orta ve şiddetli gingivitis tablosudur ve kemik kaybı bulunmamaktadır [63]. İlerlemiş lezyon periodontitise geçiş aşaması olup geri dönüşümsüz ataşman kaybı ve kemik kaybının olduğu klinik tablodur [63]. Periodontal sağlıktan hastalığa geçişte zararlı bir mikrobiyal topluluk değişimi ya da homeostaz kaybı olarak tanımlanan disbiyoz rol oynamaktadır [13]. Periodontal hastalığın patogenezi açıklamak için geliştirilmiş olan birçok hipotez olmakla birlikte günümüzde kabul görmüş olan Polimikrobiyal Sinerji ve Disbiyoz teorisine göre periodontitis, periopatojenler olarak adlandırılan kırmızı kompleks bakteriler gibi

spesifik bir grup bakteri tarafından değil disbiyotik bir mikrobiyal topluluk tarafından başlatılmaktadır [64].

2.2.2 Periodontal hastalık sınıflaması

Periodontal hastalığı olmayan; gingivitis veya periodontitis ile ilişkili enflamasyonun olmaması durumu klinik periodontal sağlık olarak tanımlanır [65]. Klinik periodontal sağlığın özellikleri sondalamada kanama, eritem, ödem, ağrı ve fonksiyon kaybı gibi enflamasyonun klinik belirtilerinin olmamasıdır [66]. Periodontal hastalığın en hafif şekli olan gingivitis; mikrobiyal dental plağın günler veya haftalar boyunca uzaklaştırılmayıp gingival marjin çevresinde birikmesi sonucu biyofilm ile konak immünoenflamatuvar yanıt arasında disbiyozis gelişmesiyle başlamaktadır [67]. Gingivitiste hastada ağrı, ağız kokusu, yemek yeme zorluğu, kanayan ve kırmızı görünen dişeti şikayetleri vardır [66]. Gingivitisin klinik teşhisinde tüm alanlarda psödocep olmadığı varsayıldığında sondalama derinliği ≤ 3 mm, sondalamada kanama $\geq 10\%$ olarak görülmektedir [66]. Yapılan çalışmalar tedavi edilmeyen gingivitisin periodontitis için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir [68]. Periodontitis; periodontal ataşman ve kemik kaybı ile ilerleyen kronik çözülme ve yıkıcı enflamatuvar yanıtlarla sonuçlanan disbiyotik plak biyofilmleri ile ilişkili kronik multifaktöriyel bir hastalıktır [12]. Gingivitis ve periodontitisin önlenmesinde ve tedavisinde gingival marjin ve altında biriken plağın uzaklaştırılması en etkili yoldur [69].

2.2.3 Periodontitis tanısı ve evreleri

Klinik olarak periodontitis tanısı komşu olmayan en az iki dişte interdental alanda ≥ 2 mm klinik ataşman kaybı varlığı ya da bukkal veya oral alanda en az iki dişte ≥ 3 mm klinik ataşman kaybı ile birlikte 3 mm'den fazla periodontal cep olduğu durumlarda konulmaktadır [70]. Periodontitis tanısının konulabilmesi için klinik ataşman kaybının travma kaynaklı dişeti çekilmesi, dişin servikal bölgesine uzanan diş çürükleri, ikinci moların distalinde üçüncü moların malpozisyonu veya ekstraksiyonu ile ilişkili klinik ataşman kaybı varlığı, marjinal periodonsiyumdan drene olan bir endodontik lezyon ve vertikal kök kırığı gibi periodontal hastalıkla ilişkili olmayan nedenlerden dolayı olmaması gerekir [12, 70]. Periodontitis ayrıca hastalığın şiddetini, dentisyondaki dağılımını ve yönetiminin karmaşıklığını gösteren evreleme sistemine göre ve hastalığın geçmişteki ilerleme hızı, gelecekteki ilerleme riski, tedavisinden beklenen

sonuçları ve biyolojik özellikleri hakkında ek bilgiler sağlayan derecelendirme sistemine göre sınıflandırılmaktadır [12]. Evreleme sisteminde evre I, evre II, evre III ve evre IV olmak üzere dört kategori vardır. Evreleme sisteminde klinik ataşman kaybı, kemik kaybının miktarı ve yüzdesi, sondalama derinliği, açılal kemik defektlerinin varlığı ve kapsamı, furkasyon tutulumu, diş mobilitesi ve periodontitis sebebiyle diş kaybı varlığı değerlendirilir [12]. Başlangıç periodontitis olarak kabul edilen evre I; interdental alanda klinik ataşman kaybının 1-2 mm, sondalama derinliğinin ≤ 4 mm, radyografik muayenede kemik kaybının çoğunlukla horizontal ve koronal üçlüde %15'ten az gözlendiği evredir [12]. Orta seviye periodontitis olarak kabul edilen evre II; interdental alanda klinik ataşman kaybının 3-4 mm, sondalama derinliğinin ≤ 5 mm, radyografik muayenede kemik kaybının çoğunlukla horizontal ve koronal üçlüde (%15-33) gözlendiği evredir [12, 71]. Evre III; interdental ataşman kaybının ≥ 5 mm, sondalama derinliğinin ≥ 6 mm, radyografik kemik kaybının kökün orta veya apikal üçlüsünde, vertikal kemik kaybının ≥ 3 mm, sınıf II ve sınıf III furkasyon problemlerinin, periodontitis nedeniyle diş kaybı sayısının ≤ 4 ve orta kret defektlerinin gözlendiği evredir [12]. Evre IV'te ise interdental alanda klinik ataşman kaybı ≥ 8 mm olup evre III'e ek olarak periodontitis nedeniyle diş kaybı sayısının ≥ 5 olması ve dişlerde sekonder oklüzal travmaya bağlı diş mobilite derecesinin ≥ 2 olması nedeniyle çiğneme disfonksiyonu ve ileri kret defektleri gözlenebilmektedir [12]. Evre III ve evre IV şiddetli periodontitis olup aralarındaki ayırım ileri düzeyde diş mobilitesi olması, patolojik malpozisyon varlığı, ileri kret defekti varlığı, kalan diş sayısının 20'den az olması ile yapılmaktadır [12]. Periodontitis ilerleme hızının bir göstergesi olarak kullanılan derecelendirme sisteminin A, B ve C olmak üzere üç aşaması vardır. Periodontitisin derecesinin belirlenmesinde birim zamandaki kemik kaybı kullanılmaktadır [12]. Sigara içme veya diyabet periodontitisin derecesini değiştirebilen risk faktörleridir [12].

2.2.4 Periodontal hastalık ve diş kaybı

Kısmi ya da tam dişsizlik bireylerin yaşam kalitesini etkileyen önemli bir halk sağlığı problemi olmakla birlikte diş kayıplarının en önemli ve yaygın nedenleri arasında diş çürüğü ve periodontitis varlığı sayılmaktadır [72]. Kronik bir hastalık olan şiddetli periodontitisin insanlığın en yaygın altıncı hastalığı olduğu rapor edilmiştir [73]. Ayrıca, şiddetli periodontitis dişsizliğin önemli bir nedeni olmakla birlikte aynı

zamanda estetik ve genel sistemik sağlık üzerinde olumsuz etkileri olan bir durumdur [74]. Periodontitis tedavi edilmediğinde ilerleyici ataşman kaybı ve kemik kaybı ile geri dönüşümü olmayan doku yıkımlarına sebep olarak diş kaybına yol açmaktadır [75].

Posterior bölgedeki diş kaybının çiğneme fonksiyonunu ve oklüzal kuvveti etkilediği bilinmektedir [22]. Maksilla ve mandibula arasındaki posterior oklüzal temasları doğal veya restore edilmiş diş temaslarına göre sınıflandırmak için Eichner İndeksi [76] kullanılmaktadır. Bu indekse göre; her posterior temas alanı bir bölge olarak düşünülür ve toplam dört destek bölge tanımlanmaktadır. Mevcut posterior oklüzal destek bölgelerin tanımlanmasında A1, A2, A3, B1, B2, B3, B4, C1, C2, C3 olmak üzere on grup kullanılır [76]. Eichner indeksi çiğneme fonksiyonunu ve oklüzal kuvveti değerlendirmek amacı ile klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Ikebe ve ark. [22] tarafından yapılan çalışmada katılımcılar Eichner İndeksine göre gruplandırılıp oklüzal destek ve çiğneme performansları açısından değerlendirilmiştir. Sonuçta oklüzal kuvvet açısından A2-B2 ve B3-C3 alt grupları arasında fark olmadığı, çiğneme performansı açısından da A1-B1, A3-B2, B2-B3, B4-C2 ve C1-C3 alt grupları arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmediğini rapor etmişlerdir [22].

2.3 Periodontal Hastalık ve Alzheimer Hastalığı İlişkisi

Periodontitis yetişkin nüfusun yaklaşık %47'sinde görülür [77] ve prevalansı yaşla birlikte artar [78]. 65 yaş ve üstü yetişkinlerin %64'ünün orta veya şiddetli periodontitisten etkilendiği bildirilmiştir [77]. 2019 yılında dünya çapında 57.4 milyon demans teşhisi alan hasta olduğu saptanmış ve bu sayının 2050 yılında 152.8 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir [79]. Bu bilgilerden, yaşlanma ile bilişsel sağlıkta düşüş olduğu ve kronik enflamatuvar bir hastalık olan periodontitis riskinde de artış meydana geldiği anlaşılmaktadır [80].

Literatürde periodontal hastalık ve Alzheimer hastalığı arasındaki ilişki birçok çalışma ile araştırılmıştır [19, 20, 81-83]. Shin ve ark. [81] 60 yaş ve üstü bilişsel bozukluğu olan ve bilişsel olarak normal olan bireyleri klinik olarak değerlendirmiş ve periodontal hastalığa sahip olan bireylerde bilişsel bozukluk olma olasılığının periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Kaye ve ark. [82] 28-70 yaşları arasındaki 597 erkeği 30 yıldan fazla süre takip etmiş ve kemik kaybı ve artan cep derinliği ile tanımlanan periodontal hastalığın, özellikle 45

yaşın üstündeki bireylerde bilişsel gerileme için bir risk olduğunu bildirmişlerdir. İde ve ark. [83] hafif (Evre 1) ve orta (Evre 2) şiddette Alzheimer hastalığına sahip en az 10 dişi olan 60 bireyi 6 ay süre ile takip ettikleri çalışmalarında periodontitisin Alzheimer hastalığında bilişsel düşüşteki artış ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Periodontal hastalık ve Alzheimer hastalığı arasındaki ilişki periodontitisin yol açtığı kronik enflamasyon, çiğneme disfonksiyonu ve diş kaybının nörodejenerasyona sebep olması nedeniyle çok yönlü olarak değerlendirilmelidir [21].

Periodontitis hastalarında periodontal cepteki ülser epitel yüzey alanının 8-20 cm² olabileceği bildirilmiştir [84]. Disbiyozda yaklaşık 200 bakteri türü içeren periodontal ceplerde konak yanıtı sonucunda artan enflamatuvar lokal infiltrat ve interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve TNF- α dahil olmak üzere yüksek seviyelerde proenflamatuvar sitokinlerin üretimi olmaktadır [42, 85]. Ülser periodontal ceplerin varlığında lokal olarak üretilen sitokinler ve periodontal bakteri ve ürünleri sistemik dolaşıma girebilir [86, 87]. Sistemik dolaşıma giren sitokinler ve periodontal bakteri ve ürünleri karaciğerde akut faz yanıtına neden olarak mevcut olan enflamasyonu daha da şiddetlendirebilirler [42]. Literatürde periodontitis hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek serum CRP seviyesi olduğu bildirilmiştir [88, 89]. İlave olarak, *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola* gibi periodontal patojenlerin beyin gibi uzak organ bölgelerine yer değiştirerek enflamatuvar durumların gelişiminde rol oynayabilecekleri bildirilmiştir [90]. Alzheimer hastalığına sahip bireylerin beyin dokusunda ve trigeminal gangliyonlarında oral Treponema türlerinin tespit edilmiş olması oral Treponema türlerinin beyni trigeminal sinirin dalları yoluyla enfekte etmiş olabileceğini düşündürmektedir [91]. Ayrıca, periodontitis gelişiminde anahtar rol oynayan *P. gingivalis* ve virülans faktörlerinin sulküler epitel yoluyla periodontal dokulara invaze olduğu ve periodontal mikro sirkülasyona girerek kan dolaşımı yolu ile beyne ulaşabileceği rapor edilmiştir [92]. Sonuç olarak periodontitisin Alzheimer hastalığı üzerine olası etkisinin mikrobiyal dental plağa karşı gelişen konak yanıtı neticesinde üretilen proenflamatuvar sitokinlerin kan-beyin bariyerinden geçerek serebral bölgelere ulaşması; ikinci olarak da dental plakta bulunan mikroorganizmaların ve virülans faktörlerinin kan dolaşımı ya da periferik sinirler yoluyla beyne ulaşması sonucu MSS'de enflamasyona neden olması olduğu düşünülmektedir [93].

Çoklu diş kaybı olan veya dişsiz olan bireylerde demans prevalansının ve insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [94]. Yaşlı popülasyonda yapılan çalışmalarda dental muayene sırasında 10'dan az diş kalmış bireylerdeki diş kaybı ileri düzey olarak tanımlanmıştır [95, 96]. Alzheimer hastalığı nörodejeneratif bir hastalıktır ve hastalık ile ilişkili dejenereasyonun ilk olarak Meynert'in nükleus bazalisinde, entorinal kortekste ve mezensefalik trigeminal çekirdeğe bitişik olarak bulunan locus coeruleusta başladığı saptanmıştır [97]. Diş çekimi sırasında periodontal ligamentte bulunan nosiseptif olmayan, mekanoreseptif ve vasküler sinir uçlarının hasarı ile trigeminal mezensefalik çekirdek nöronlarının nörodejenerasyonu sonucunda nöron kaybı olduğu tespit edilmiştir [21]. Demansın başlangıcında ve/veya ilerlemesinde trigeminal mezensefalik çekirdek nöronlarındaki nörodejenerasyonun locus coeruleusa ve hipokampüse ilerlemesinin etkili olabileceği bildirilmiştir [21].

Demans ile çiğneme disfonksiyonu arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte aralarındaki olası ilişki demansın çiğneme fonksiyonu üzerine olan etkisi ve çiğneme fonksiyonunun kaybının demansın ilerlemesi üzerine olan etkisi olmak üzere iki yönlü değerlendirilmelidir [21]. Öğrenme, uzamsal belleğin sürdürülmesi, epizodik anıların oluşumu ve geri çağırılması için kritik bir öneme sahip olan hipokampus [98] ile çiğneme arasında nöronal ve humoral yollar ile etkileşimlerin olduğu düşünülmektedir [99]. Yapılan çalışmalar çiğneme fonksiyonunun serebral kan akımını ve hipokampal aktiviteyi artırdığını göstermiştir [23, 24]. Onozuka ve ark.'nın çiğneme ve beyin bölgesel aktivitesi arasındaki etkileşimi MRG kullanarak değerlendirdikleri çalışmalarında, çiğneme fonksiyonunun beyin nöronal aktivitelerinde bölgesel olarak artış sağladığı gösterilmiştir [100].

Mevcut bilgiler periodontal hastalığın birçok sebeple Alzheimer hastalığı üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Günümüzde halen tedavisi olmayan Alzheimer hastalığının önlenmesinde veya hastalarda mevcut olan bilişsel gerilemenin yavaşlatılmasında periodontal hastalık ile olan nedensel ilişkinin anlaşılmasının etkili olabileceği düşünülmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında, bu çalışmanın hipotezi periodontal hastalığın ve çiğneme fonksiyonundaki azalmanın Alzheimer hastalığının ilerleme hızını artırabileceği yönündedir. Bu nedenle bu çalışmanın amacı, olası Alzheimer hastalığı tanısı almış bireylerde mevcut periodontal durum ve dişsizlik durumu ile Alzheimer hastalığının ilerleme hızı arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğinde Mart 2022- Ocak 2023 tarihleri arasında dahil edilme kriterlerine uyan Klinik Demans Derecelendirme Ölçeğine göre hafif/orta/ileri evre olası Alzheimer hastalığı tanısı konmuş olan bireyler çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen Alzheimer hastalarının Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğindeki ilk randevularında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından kabul edilmiş olan, hazırlanmış bilgilendirilmiş gönüllü onam formu (Ek A) hasta ve yakınına verilerek öncelikle çalışmanın amacı ve içeriği hakkında sözlü ve yazılı bilgi verildi. Kendilerinden ve/veya birinci derece yakınlarından bilgilendirilmiş gönüllü onam formuna imza alındı.

Çalışmamız 2013 Helsinki deklarasyonu etik kurallarına uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmanın yürütüleceği Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinden ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesinden gerekli izinler (Ek B ve Ek C) alındı. Bu çalışma için 02.03.2022 tarihli, 04 sayılı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2022/54 protokol numaralı onay alındı (Ek D).

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri;

- 50<yaş<90 olan olası Alzheimer hastalığı tanısı almış,
- Alzheimer tipi demans dışında diğer demans tiplerine sahip olmayan,
- Bilişsel durumu etkileyen psikiyatrik rahatsızlığı olmayan ve bilişsel durumu etkileyen ilaç kullanmayan,
- Alzheimer hastalığı dışında mevcut diğer sistemik hastalıkları (kardiyovasküler hastalık, diyabet) kontrol altında olan,
- Düzenli antienflamatuvar ve kortikosteroid kullanmayan,
- Çalışmaya dahil edildiği tarihten önceki 6 ay içinde C-Reaktif Protein (CRP) değeri ölçümü ve tam kan sayımı yapılmış,
- Sigara ve alkol kullanmayan,

- Son 1 yıl içinde herhangi bir dental tedavi görmemiş,
- 10'dan az dişı olanlarda dişsizliğı protetik olarak rehabilite edilmiş bireyler çalışmaya dahil edildi.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğinde çalışmaya dahil edilen olası Alzheimer hastalığı tanısı almış olan hastalarda bilişsel durumu değerlendirmek amacıyla ilk başvurdıkları randevularında Klinik Demans Derecelendirme Ölçeğine göre evreleri belirlendi. Hastalara Standardize Mini Mental Test (SMMT) yapıldı ve elde edilen puan kaydedildi.

Çalışmamıza dahil edilmiş olan tüm hastaların Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğindeki 6. ay kontrol randevularında SMMT uygulanarak puanı tespit edildikten sonra hastalar Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı Kliniğine yönlendirildi.

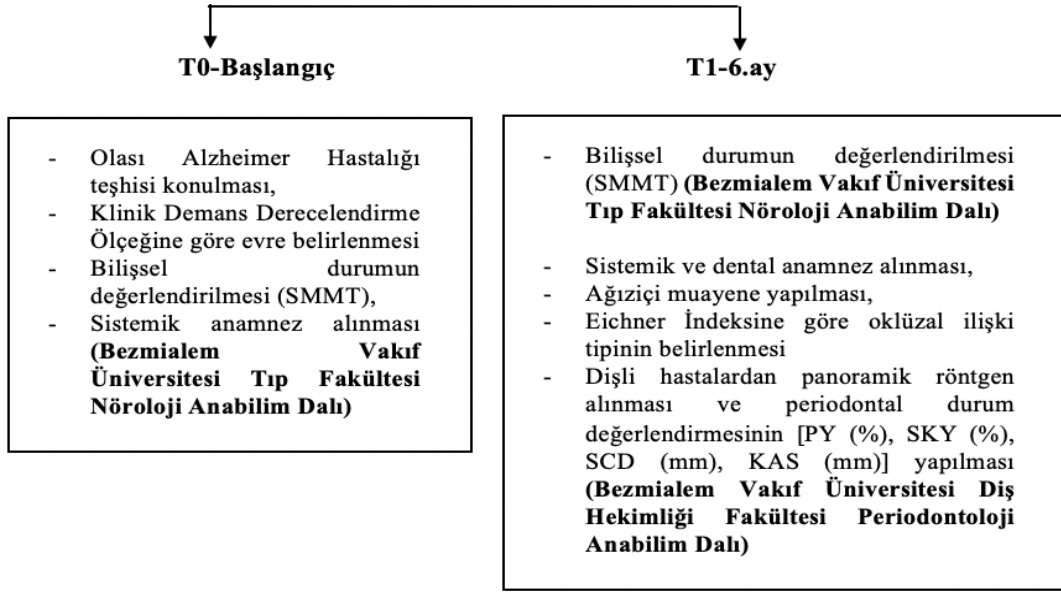
3.2 Çalışma Grupları

Periodontoloji Kliniğine yönlendirilen 200 hastadan, dahil edilme kriterlerine uyan 90 hastanın klinik ve radyografik muayenesi gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen olası Alzheimer hastalığı tanısı almış olan toplam 90 birey 3 gruba ayrıldı.

- **Evre 1 Alzheimer Grubu (n=42):** Olası Alzheimer hastalığı tanısı almış Klinik Demans Derecelendirme Ölçeğine göre hafif şiddette (erken evre) demansı olan bireyler
- **Evre 2 Alzheimer Grubu (n=29):** Olası Alzheimer hastalığı tanısı almış Klinik Demans Derecelendirme Ölçeğine göre orta şiddette (orta evre) demansı olan bireyler
- **Evre 3 Alzheimer Grubu (n=19):** Olası Alzheimer hastalığı tanısı almış Klinik Demans Derecelendirme Ölçeğine göre ağır şiddette (ileri evre) demansı olan bireyler

3.3 Çalışma Planı

Araştırmanın çalışma planı Şekil 3.1'de özetlendi.



Şekil 3.1: Çalışma Planı.

Çalışmaya katılan tüm hastaların ilk randevularında Nöroloji Polikliniğinde sistemik anamnezleri alınarak tanı ve tıbbi kayıtları incelendi. Çalışmaya katılan tüm hastaların Klinik Demans Derecelendirme Ölçeğine (Ek E) göre evresi belirlendi ve başlangıç SMMT (Ek F) puanı kaydedildi. Hastalara 6 ay sonrası için randevu verildi. Hastaların Nöroloji Polikliniğindeki 6. ay takip kontrol randevusunda SMMT puanı tespit edildikten sonra, hastalar Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine yönlendirildi.

Periodontoloji Kliniğine yönlendirilen tüm hastaların dental anamnezleri alınıp ağız içi muayeneleri yapıldı. Tüm hastaların mevcut oklüzal ilişki durumu Eichner İndeksi kullanılarak değerlendirildi. Dişli hastalardan panoramik radyografi alınarak klinik periodontal parametreleri (Ek G) kaydedildi.

Araştırmada yapılan değerlendirmeler sonrası periodontal hastalığa sahip olan bireylere çalışma kapsamı dışında Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniğinde diş ve kök yüzeyi temizliğini içeren başlangıç periodontal tedavisi yapıldı. Devamında fırçalama ve arayüz temizliğini içeren ağız hijyen eğitimi verildi.

3.4 Klinik Kayıtlar

Çalışmaya başlamadan önce, araştırmacı kalibrasyonu çalışmaya dahil edilmeyen dişli Alzheimer hastaları ile benzer periodontal durumu olan 10 hastada gerçekleştirildi. Hastalarda KAS ve SCD ölçümleri 48 saat ara ile tekrarlandı. Buna göre sınıf içi

korelasyon katsayısı 0.817-0.989 arasında olup araştırmacı tekrarlanabilirliğinin yeterli seviyede olduğu kabul edildi.

3.4.1 Klinik demans derecelendirme ölçeği

Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği [51] Alzheimer tipi demansta olduğu gibi diğer demans tiplerini de evrelendirmek için kullanılan bir araçtır. Hasta ve yakınıyla ayrı ayrı yapılacak olan görüşme ve mental durum muayenesi sonrasında muayene eden klinisyen tarafından doldurulur. Halen kullanılan skorlama sistemi Morris ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. Toplam 6 eksen (bellek, oryantasyon, yargılama-problem çözme, ev dışında işlevsellik, ev yaşamı-hobiler, kişisel bakım), görüşme ve muayene sonuçları değerlendirilerek 5 puan üzerinden (0, 0.5, 1, 2, 3) derecelendirilir. Evreye karar vermede bellek eksenini öncelik taşır. En az 3 eksenin puanı bellek ekseninden farklı (üçü birden bellek ekseninin üstünde veya altında) değilse evre bellek eksenini puanı ile aynıdır (aksi halde o 3 eksenin puanı evreyi belirler). Bunun istisnalarından birincisi 3 eksen belleğin bir tarafında, 2 eksen diğer tarafında ise evre bellek puanı ile aynıdır. Diğer istisna ise bellek eksenini puanı 0.5 ise evre 0 olamaz. Evre 0 normal yaşlılık, evre 0.5 hafif bilişsel bozukluk (HBB), evre 1 hafif şiddette (erken evre) demans, evre 2 orta şiddette (orta evre) demans, evre 3 ağır şiddette (ileri evre) demans anlamına gelir. Evre 0.5 klinik tanı olarak çoğunlukla HBB'ye karşılık gelirken bu evredeki hastalar bazen çok hafif evre Alzheimer tipi demans kriterlerini de doldururlar.

- **Evre 0:** normal yaşlılık
- **Evre 0.5:** hafif bilişsel bozukluk
- **Evre 1:** hafif şiddette (erken evre) demans
- **Evre 2:** orta şiddette (orta evre) demans
- **Evre 3:** ağır şiddette (ileri evre) demans

3.4.2 Mini mental durum değerlendirme testi

Nöropsikiyatrik muayene yöntemleri içerisinde bilişsel durumu kantitatif değerlendirmek amacı ile Alzheimer hastalığı olan bireylerde kullanılan Mini Mental Test (MMT); Folstein ve ark. tarafından 1975 yılında kullanılmaya başlandı [48]. 2002 yılında Güngen ve ark. [101] tarafından MMT Türk toplumunda demans tanısında geçerli ve güvenli bulundu. 1997 yılında Molloy ve Standish tarafından standardize versiyonu oluşturuldu [102]. 1975 yılında Folstein ve ark. tarafından kullanılmaya

başlanan orijinal MMT ve 1997 yılında Molloy ve Standish tarafından oluşturulan standardize versiyonu ve uygulama yönergesi Güngen ve ark. [101] tarafından Türkçe'ye çevrildi. Güngen ve ark. [101] tarafından Türkçe validasyonu da yapılmış olup, okur-yazar olmayanlar için de bir modifikasyonu mevcuttur.

Bu test sonucunda bireyde şüphelenilen bir durum olup olmadığı anlaşılabilir. Bunun yanında hastanın ne kadar sağlıklı olduğunu veya hastalığın hangi aşamada seyrettiği anlaşılabilir. Toplamda 10 dakika sürecek olan test boyunca hastaya 30 tane soru sorulur.

Standardize Mini Mental Test Soruları: MMT rapor örneği sonrasında her yerde sabit olarak uygulanan test soruları vardır. Bu test sorularında soru ve karşılığında puanlar bulunur. Hastanın verdiği cevaba göre tam puan alınır veya hiç puan alınmaz.

- **Yönelim Soruları:** Kişinin bulunduğu zamana yönelik olarak sorulan sorulardan oluşur. Her bir soru bu kategoride 1 puan olarak değerlendirilir. Sorular; hangi yıl, mevsim, ay-gün, ülke-şehir, semt, bina ve oturulan kat gibi kişinin bilmesi gereken esas konulardan oluşur. Bugün ayın kaçısı gibi sorulan sorular da bu kategori altındadır. Kategoride toplam alınacak puan en fazla 10'dur.
- **Kayıt Belleği:** Hastaya 3 tane isim sayılır ve hastanın bunu tekrar etmesi beklenir. 20 saniye içerisinde hasta tekrar edemezse o zaman puan alamaz. Sayılan isimler masa, bayrak ve elbisedir. Hasta tamamını bilirse bu kategoriden 3 puan alabilir. Tamamı haricindeki seçeneklerde 0 veya bildiği isim kadar puan alır.
- **Dikkat ve Hesap:** Hastanın 100 sayısından geriye doğru sayması istenir. Burada atlama basamağı olarak 7 kabul edilir ve doktor dur diyene kadar bu sayma devam eder. Doktor ise 5 tane rakam söylenmesinin akabinde dur der. Buradaki toplam alınabilecek puan en fazla 5'tir. Diğer ihtimallerde hasta doğru verdiği cevap başına 1 puan kazanır.
- **Hatırlama:** Kayıt belleği kategorisindeki isimlerin tekrarlanması istenir. Kişinin yakın geçmiş belleği kontrol edilir. Doğru bilindiği sürece maksimum 3 puan alınır. Diğer ihtimallerde kişi bildiği doğru cevap sayısı kadar puan alır.

- **Dil:** Bu kısım kendi içerisinde farklı kategorilerden oluşur ve toplam 9 puanlık bir alandır. Hastaya sırası ile; 2 resim gösterilir, gösterilen resimlerdeki eşyanın isimleri sorulur ve 2 puan kazanılması beklenir. “Eğer ve fakat istemiyorum” cümlesinin tekrarı istenir. Doğru cevap halinde sorunun değeri 1 puandır. Masada duran bir kağıdın alınıp, katlanması ve sonra yere bırakılması istenir. Toplam 3 puanlık bu soruda hastanın 3 puan alması beklenir. Hastanın gözlerini kapatması istenir. Bu alandan 1 puan alınabilir. Bir kağıda hastanın cümle yazması istenir. 1 puanlık bir sorudur. Şekil çizilmesi istenir. 1 puanlık bir sorudur.

Puan aralıkları doktorun hastayı değerlendirmesini sağlar. Hastanın alacağı puanlar evrensel olarak kabul edildiğinden dolayı her yerde bu sonuçların karşılığı bellidir. Test içerisinde yapılan değerlendirmeler sonrasında hasta 0-30 arasında bir puan almaktadır. Burada 24-25 puanlarını veya daha fazlasını alan kişilerin sağlıkları normal kabul edilir. Puanlama sistemi şu şekilde açıklanabilir:

- **24-30 puan:** Bu puan aralığında değerlendirilen kişiler, normal kabul edilir. Bazı durumlarda puanlar 25-30 veya hastalığın durumuna göre 27-30 aralığı seçilebilir.
- **19-24 puan:** Bu puan aralığında değerlendirilen kişiler, erken evre demans hastalığını ifade eder.
- **10-19 puan:** Bu puan aralığında değerlendirilen kişiler, orta evre demans hastalığını ifade eder.
- **0-10 puan:** Bu puan aralığında değerlendirilen kişiler, ileri evre demans hastalığını ifade eder.

3.4.3 Dental plak varlığı

Dental plak varlığı diş başına altı bölgede (mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiolingual, midlingual, distolingual) değerlendirildi ve plak varlığında (+) ve plak yokluğunda (-) olarak kaydedildi. Dental plağın mevcut olduğu yüzeyler değerlendirilen tüm yüzeye bölünerek plak yüzdesi (PY) olarak ifade edildi.

3.4.4 Sondalamada kanama

Sondalamadan sonraki kanama var (+) ve yok (-) şeklinde kaydedildi. Sondalamada kanama diş başına altı bölgede değerlendirildi (mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiolingual, midlingual, distolingual). Sondalamada kanama olan bölge sayısı

değerlendirilen bölge sayısına oranlanarak sondalamada kanama yüzdesi (SKY) olarak hesaplandı.

3.4.5 Sondalanabilir cep derinliği

Çalışmamızda cep derinliğinin belirlenmesinde Williams işaretli periodontal sond¹ kullanıldı. Sondalanabilir cep derinliği (SCD) ölçümleri; periodontal sond dişin uzun eksenine paralel tutularak kök yüzeyinden temas kaybedilmeksizin direnç hissedilen noktaya kadar ilerletilerek cep dışına çıkılmaksızın okunup kaydedildi. Sondalama derinliği her dişin 6 noktasından (mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiolingual, midlingual ve distolingual) ölçüldü. Ölçülen değerler muayene formuna kaydedildi.

3.4.6 Klinik ataşman seviyesi

Klinik olarak tanımlanan ataşman seviyesi, mine-sement sınırından sondalanabilir sulkus/cep tabanına kadar olan mesafedir. Klinik ataşman seviyesi (KAS), diş başına altı bölgede (mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiolingual, midlingual, distolingual) değerlendirildi. Ölçülen değerler muayene formuna kaydedildi.

3.4.7 Furkasyon defektlerinin değerlendirilmesi

Ağızda mevcut olan tüm azı ve üst çene birinci küçük azı dişler Nabers sondu² kullanılarak furkasyon defektlerinin varlığı açısından değerlendirildi ve Glickman sınıflamasına göre derecelendirildi.

- **I. Derece:** Kemik üstü cep ve furkasyon bölgesinde az miktarda kemik kaybı varlığı,
- **II. Derece:** İnterradiküler kemik kaybı ve cep oluşumu olmakla birlikte alveoler kemiğin ve periodontal ligamentin bir kısmının korunduğu durum,
- **III. Derece:** İnterradiküler bölgede alveoler kemiğin tamamen kaybı ve Nabers sondunun bir taraftan bir tarafa geçiş gösterdiği durum,
- **IV. Derece:** İnterradiküler bölgede alveoler kemiğin tamamen kaybı ve Nabers sondunun bir taraftan bir tarafa geçiş göstermesine ilave bölgede dişeti çekilmesi sonucu furkasyon bölgesinin tamamen ağız ortamına açıldığı durum.

¹ Hu-Friedy, Chicago, Illinois, USA

² PQ2N, Hu-Friedy, Chicago, Illinois, USA

3.4.8 Mobilite

Diş iki aletin sapı ya da bir alet ve parmak arasında tutularak bütün yönlerle doğru hareket ettirilmeye çalışılarak mobilite değerlendirildi ve Miller'in mobilite sınıflamasına göre derecelendirildi.

- **Derece 0:** Normal (fizyolojik) diş mobilitesi,
- **Derece 1:** Horizontal olarak 1 mm'ye kadar diş mobilitesi,
- **Derece 2:** Horizontal olarak 1-2 mm arasında diş mobilitesi,
- **Derece 3:** Horizontal olarak 2 mm'den fazla diş mobilitesi ve vertikal diş mobilitesi.

3.4.9 Periodontal durum teşhisi

Çalışmaya katılan hastaların periodontal teşhisleri kondu. 2017 yılında Periodontal ve Peri-implant Hastalıkları ve Durumların Sınıflamasına İlişkin Dünya Çalıştayına göre çalışmaya katılan dişli hastalarda periodontal kayıtlar alınarak periodontal teşhisi yapılmıştır. Komşu olmayan en az iki dişte interdental alanda ≥ 2 mm klinik ataşman kaybı ya da bukkal veya oral alanda en az iki dişte ≥ 3 mm klinik ataşman kaybı ile birlikte 3 mm'den fazla periodontal cep olduğu durumlarda [70] periodontitis tanısı konarak periodontitisin evresi [12] belirlendi.

- **Evre I Periodontitis;** interdental alanda klinik ataşman kaybının 1-2 mm, sondalama derinliğinin ≤ 4 mm, radyografik muayenede kemik kaybının çoğunlukla horizontal ve koronal üçlüde %15'ten az gözlendiği evredir [12].
- **Evre II Periodontitis;** interdental alanda klinik ataşman kaybı 3-4 mm, sondalama derinliğinin ≤ 5 mm, radyografik muayenede kemik kaybının çoğunlukla horizontal ve koronal üçlüde %15-33 arası gözlendiği evredir [12].
- **Evre III Periodontitis;** interdental ataşman kaybının ≥ 5 mm, sondalama derinliğinin ≥ 6 mm, radyografik kemik kaybının kökün orta veya apikal üçlüsünde, vertikal kemik kaybının ≥ 3 mm, sınıf II ve sınıf III furkasyon problemlerinin, periodontitis nedeniyle diş kaybı sayısının ≤ 4 ve orta kret defektlerinin gözlendiği evredir [12].

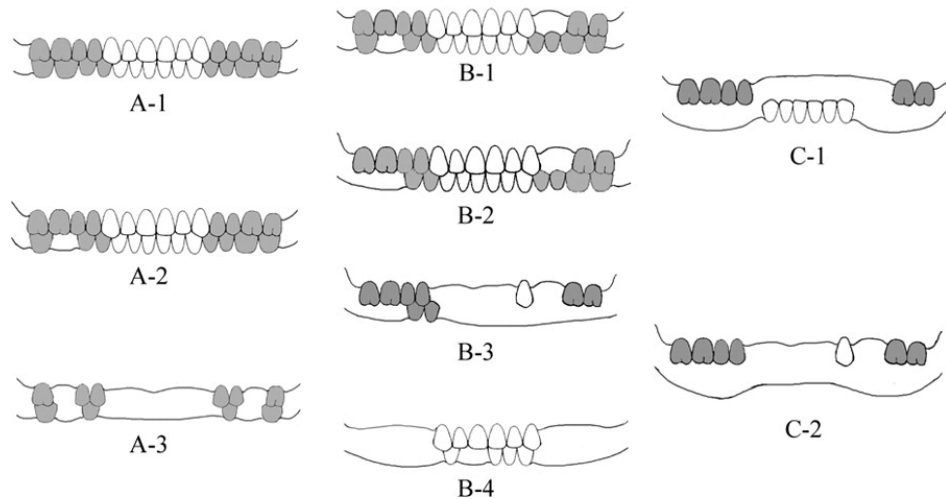
- **Evre IV Periodontitis;** interdental alanda klinik ataşman kaybı ≥ 8 mm olup evre III'e ek olarak periodontitis nedeniyle diş kaybı sayısının ≥ 5 olması ve dişlerde sekonder oklüzal travmaya bağlı diş mobilite derecesinin ≥ 2 olması nedeniyle çiğneme disfonksiyonu ve ileri kret defektlerinin gözlenebildiği evredir. [12].

3.4.10 Eichner indeksi

Eichner İndeksi [76] çift taraflı küçük azı ve büyük azı diş bölgelerinde maksilla ve mandibula arasındaki mevcut doğal veya restore edilmiş diş temaslarına dayalı olarak posterior oklüzal temasları sınıflandırmak için kullanıldı. Hem küçük azı hem de büyük azı diş bölgeleri dahil olmak üzere her posterior temas alanı bir bölge olarak sayıldı ve toplam dört destek bölgesi değerlendirildi.

Eichner İndeksi; oklüzal durumu üç ana gruba (A, B ve C) böler. A Grubu olarak sınıflandırılan bireylerin dört posterior destek bölgesinin tümünde oklüzal temasları vardır. B grubundakilerin üç ila bir temas bölgesinde veya sadece ön bölgede oklüzal teması vardır. C grubundakilerin ise hiç oklüzal teması yoktur. İlave olarak, bu indeks bu üç ana grubun her birini sırasıyla üç (A1–A3), dört (B1–B4) ve üç (C1–C3) alt gruplara bölerek mevcut posterior oklüzal destek bölgelerini tanımlar.

Eichner İndeksi sınıflaması Şekil 3.2'de gösterildi.



Şekil 3.2: Eichner İndeksi [103].

- **A1:** mandibula ve maksillada diş eksikliği yoktur;
- **A2:** mandibula veya maksillada en az bir diş eksikliği vardır;
- **A3:** hem mandibula hem de maksillada en az bir diş eksikliği vardır;

- **B1:** üç bölgede posterior oklüzal temas(lar)a sahiptir;
- **B2:** iki bölgede posterior oklüzal temas(lar)a sahiptir;
- **B3:** bir bölgede posterior oklüzal temas(lar)a sahiptir;
- **B4:** yalnızca anterior bölgede oklüzal temas(lar)a sahiptir;
- **C1:** hem mandibula hem de maksilla herhangi bir oklüzal temas olmaksızın en az bir dişe sahiptir;
- **C2:** mandibula veya maksillada en az bir dişe sahiptir;
- **C3:** her iki arkta tamamen dişsizdir.

Çalışmamıza katılan tüm hastalar Eichner İndeksine göre sınıflandırılmış olup A1-A2-A3-B1, B2-B3, B4-C1-C2-C3 olarak tiplere ayrıldı [22].

- **Tip 1:** A1-A2-A3-B1
- **Tip 2:** B2-B3
- **Tip 3:** B4-C1-C2-C3

3.5 İstatistiksel Değerlendirme

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı almış olan (tarihi/sayı:17.05.2021 E.163.12) Alzheimer hastalığı ve periodontal hastalık arasındaki ilişkinin incelendiği önceki birincil çalışma çıktısı olan klinik ataşman seviyesi (Cohen's d sabiti=0,78) baz alınarak örneklem büyüklüğü hesaplandı. Klinik Demans Derecelendirme Ölçeğine göre gruplandırılmış hastalarda klinik ataşman seviyesi ölçümü için elde edilen verilere dayanarak %80 güç ve %95 güven aralığında basit tesadüfi örneklem büyüklüğü hesabına göre toplamda 90 hasta olacak şekilde örneklem büyüklüğü hesaplandı. Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programında³ analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Çalışmadaki değişkenler için tanımlayıcı istatistikler: medyan, minimum, maksimum olarak verildi. Tüm gruplar arasında karşılaştırma Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Post Hoc ikili karşılaştırmalarda ise Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi uygulandı. Parametreler arası ilişki ise Spearman korelasyon testi ile incelendi. İki değişken arasında hesaplanan korelasyon değeri (r), <0.20 ise ilişkinin olmadığı ya da çok zayıf korelasyon; 0.20-

³ IBM SPSS Statistic for Windows, version 28.0. IBM Inc., ABD

0.39 arasında ise zayıf korelasyon; 0.40-0.59 arasında ise orta düzeyde korelasyon; 0.60-0.79 arasında ise yüksek düzeyde korelasyon; 0.80-1.0 ise çok yüksek korelasyon olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilmiş olan Alzheimer hastalarının SMMT puan değişimi (Δ SMMT) üzerinde etkisi olabilecek parametreler çoklu doğrusal regresyon analizi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi.



4. BULGULAR

4.1 Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilmiş olan Alzheimer hastalarının demografik verilerinin evrelere göre dağılımı Tablo 4.1’de gösterildi.

Tablo 4.1: Çalışma popülasyonuna ait demografik veriler.

	Evre 1 (n=42)	Evre 2 (n=29)	Evre 3 (n=19)	p
Yaş (yıl)	75 (55-88) 74.54±7.67	75 (53-89) 75.24±7.62	80 (75-89) ^{ab} 80.68±4.0	0.001*
Cinsiyet Kadın/Erkek	26/16	19/10	12/7	0.953**

Veriler ortanca (minimum-maksimum), ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Kruskal Wallis- Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U test

** Pearson Ki Kare testi

p<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark var.

(a: Evre 1’e göre farklılık, b: Evre 2’ye göre farklılık)

n: Birey Sayısı.

Çalışmaya dahil edilmiş olan Alzheimer hastalarının yaşları evrelere göre karşılaştırıldığında, Evre 1 ile Evre 2 Alzheimer grupları arasında fark olmadığı, Evre 3 Alzheimer hastalarının yaş ortalamasının ise Evre 1 ve Evre 2 Alzheimer hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi (p<0.05). Diğer taraftan, cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi (p>0.05).

Çalışma gruplarındaki hastaların mevcut sistemik durumları Tablo 4.2’de özetlendi.

Tablo 4.2: Çalışma popülasyonuna ait sistemik hastalık varlığı.

Sistemik Durum	Evre 1 (n=42)	Evre 2 (n=29)	Evre 3 (n=19)	p
DM ve KVH yok	13 (%30.96)	8 (%27.6)	3 (%15.8)	0.731
DM	2 (%4.76)	3 (%10.35)	2 (%10.52)	
KVH	15 (%35.71)	12 (%41.35)	10 (%52.63)	
DM + KVH	12 (%28.57)	6 (%20.7)	4 (% 21.05)	

Fisher’s Exact Ki Kare testi

*: p<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark var.

n: Birey Sayısı; DM: Diabetes Mellitus; KVH: Kardiyovasküler Hastalık.

4.2 Klinik Veriler

4.2.1 Bilişsel durumun değerlendirilmesi

Çalışma popülasyonundaki tüm Alzheimer hastalarına ait SMMT puanlarının başlangıç (T0), 6. ay (T1) ve değerlendirilen zaman dilimlerindeki değişimi Tablo 4.3'te verildi.

Tablo 4.3: Çalışma gruplarındaki SMMT puan durumu ve değişimi.

	Evre 1 (n=42)	Evre 2 (n=29)	Evre 3 (n=19)	p
SMMT0	22 (21-24)	17 (14-22) ^a	9 (8-17) ^{ab}	0.000*
SMMT1	21 (18-22)	16 (12-21) ^a	6 (5-15) ^{ab}	0.000*
ΔSMMT	1 (1-3)	2 (1-4)	3 (2-5) ^{ab}	0.000*

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Kruskal Wallis- Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U test

(a: Evre 1'e göre farklılık, b: Evre 2'ye göre farklılık)

*: p<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark var.

n: Birey sayısı; SMMT: Standardize Mini Mental Test; T0: Başlangıç; T1: 6. ay; Δ: Değişim (T0-T1).

SMMT puanları değerlendirilen tüm zaman dilimlerinde gruplar arasında karşılaştırıldığında tüm gruplarda anlamlı fark olduğu tespit edildi (p<0.05). Evre 3 Alzheimer grubunda SMMT puan değişiminin (ΔSMMT) Evre 1 (p=0.000) ve Evre 2 (p=0.001) Alzheimer gruplarına göre anlamlı derecede fazla olduğu belirlendi.

Alzheimer hastalarına ait SMMT puan durumu ve puan değişimi hastaların mevcut diş/dişsizlik durumuna göre de ayrı ayrı değerlendirildi. Dişli Alzheimer hastalarına ait SMMT puanlarının başlangıç (T0), 6. ay (T1) ve değerlendirilen zaman dilimlerindeki değişimi Tablo 4.4'te özetlendi.

Tablo 4.4: Dişli hastalarda gruplara göre SMMT puan durumu ve değişimi.

	Evre 1 (n=31)	Evre 2 (n=19)	Evre 3 (n=15)	p
SMMT0	23 (21-24)	17 (14-19) ^a	9 (8-10) ^{ab}	0.000*
SMMT1	21 (19-22)	15 (12-17) ^a	5 (5-7) ^{ab}	0.000*
ΔSMMT	1 (1-3)	2 (1-4) ^a	4 (2-5) ^{ab}	0.000*

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Kruskal Wallis- Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U test

(a: Evre 1'e göre farklılık, b: Evre 2'ye göre farklılık)

*: p<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark var.

n: Birey sayısı; SMMT: Standardize Mini Mental Test; T0: Başlangıç; T1: 6. ay; Δ: Değişim (T0-T1).

Dişli Alzheimer hastalarında değerlendirilen tüm zaman dilimlerindeki SMMT puanlarında ve SMMT puan değişiminde gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı fark olduğu tespit edildi (p<0.05).

Dişsiz Alzheimer hastalarına ait SMMT puanlarının başlangıç (T0), 6. ay (T1) ve değerlendirilen zaman dilimlerindeki değişimi Tablo 4.5’de gösterildi.

Tablo 4.5: Dişsiz hastalarda gruplara göre SMMT puan durumu ve değişimi.

	Evre 1 (n=11)	Evre 2 (n=10)	Evre 3 (n=4)	p
SMMT0	21.85 (21-22)	21 (15-22)	15.13 (12-17) ^a	0.004*
SMMT1	20 (18-21)	19.63 (13-21)	13.35 (11-15) ^a	0.007*
ΔSMMT	1 (1-3)	1 (1-3)	1.78 (2-2)	0.616

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Kruskal Wallis- Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney *U* test

(a: Evre 1’e göre farklılık, b: Evre 2’ye göre farklılık)

*: p<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark var.

n: Birey sayısı; SMMT: Standardize Mini Mental Test; T0: Başlangıç; T1: 6. ay; Δ: Değişim (T0-T1).

Evre 3 dişsiz Alzheimer hastalarına ait başlangıç ve 6. ay SMMT puanlarının Evre 1 Alzheimer hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük olduğu (p<0.05), Evre 1 ve Evre 2 Alzheimer hastaları arasında fark olmadığı (p>0.05) tespit edildi. İlave olarak, SMMT puan değişiminde ise gruplar arasında fark olmadığı belirlendi (p>0.05).

90 Alzheimer hastasının; 25’i aktif periodontal hastalığı olmayan dişsiz bireylerden ve 65’i periodontitis teşhisi konmuş olan dişli bireylerden oluştu. Buna göre, çalışma popülasyonuna ait başlangıç (T0), 6. ay (T1) SMMT ve değerlendirilen zaman dilimindeki SMMT puan değişimi aktif periodontal hastalık varlığına göre de analiz edildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Hastalarda periodontal duruma göre SMMT puan durumu ve değişimi.

	Aktif Periodontal Hastalığı Olan (n=65)	Aktif Periodontal Hastalığı Olmayan (n=25)	p
SMMT0	17.80 (8-24)	19.66 (12-22)	0.867
SMMT1	15.63 (5-22)	18.19 (11-21)	0.762
ΔSMMT	2.17 (1-5)	1.49 (1-3)	0.001*

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney *U* test

*: p<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark var.

n: Birey sayısı; SMMT: Standardize Mini Mental Test; T0: Başlangıç; T1: 6. ay; Δ: Değişim (T0-T1).

Buna göre başlangıç ve 6. ay SMMT puan değerleri aktif periodontal hastalık varlığına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı değilken (p>0.05), SMMT puan değişimi açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu belirlendi (p<0.05).

4.2.2 Periodontal kayıtlar

Çalışmaya dahil edilmiş olan dişli Alzheimer hastalarının periodontal parametrelerinin evrelere göre dağılımı Tablo 4.7’de verildi.

Tablo 4.7: Dişli hastalarda gruplara göre periodontal verilerin dağılımı.

	Evre 1 (n=31)	Evre 2 (n=19)	Evre 3 (n=15)	p
PY (%)	75 (55-100)	81 (75-100)	85 (70-100)	0.149
SKY (%)	79 (60-98)	80 (66-95)	90 (75-100) ^{ab}	0.001*
KAS (mm)	4.70 (2.43-8.91)	6.30 (3.47-8.40) ^a	6.49 (2.53-8.80) ^a	0.002*
SCD (mm)	3.90 (2.1-6.3)	4.20 (2.3-7.3)	4.70 (3.6-7.0) ^a	0.025*
Diş Sayısı	13 (6-28)	14 (4-29)	13 (6-20)	0.690

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Kruskal Wallis- Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U test

(a: Evre 1’e göre farklılık, b: Evre 2’ye göre farklılık)

*: p<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark var.

n: Birey sayısı; mm: Milimetre; %: Yüzde; PY: Plak Yüzdesi; SKY: Sondalamada Kanama Yüzdesi; KAS: Klinik Ataşman Seviyesi; SCD: Sondalanabilir Cep Derinliği.

PY ve diş sayısı gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0.05$). SKY, Evre 3 Alzheimer grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). İlave olarak, KAS ve SCD değerlerinin Evre 3 Alzheimer hastalarında Evre 1 Alzheimer hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$).

4.2.3 Oklüzal ilişki durumunun değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilmiş olan Alzheimer hastaları oklüzal ilişki durumlarına göre değerlendirildi ve Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 olarak sınıflandırıldı. Oklüzal ilişki tiplerine göre hastalara ait SMMT puanlarının başlangıç (T0), 6. ay (T1) ve SMMT puan değişimleri Tablo 4.8’de verildi. Buna göre SMMT puanları ve SMMT puan değişimi oklüzal ilişki durumuna göre farklılık göstermedi ($p>0.05$).

Tablo 4.8: Oklüzal ilişki tiplerine göre SMMT puan durumu ve değişimi.

	Oklüzal İlişki Tip 1 (n=20)	Oklüzal İlişki Tip 2 (n=32)	Oklüzal İlişki Tip 3 (n=38)	p
SMMT0	18.50 (8-23)	19 (8-23)	21.08 (9-24)	0.594
SMMT1	16 (5-22)	16.50 (5-22)	19.95 (5-22)	0.598
ΔSMMT	2 (1-4)	2 (1-5)	1.78 (1-5)	0.058

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Kruskal Wallis- Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U test

(a: Tip 1’e göre farklılık, b: Tip 2’ye göre farklılık)

*: p<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark var.

n: Birey sayısı; SMMT: Standardize Mini Mental Test; T0: Başlangıç; T1: 6. ay; Δ: Değişim (T0-T1).

Çalışmaya dahil edilmiş olan dişli Alzheimer hastalarının oklüzal ilişki tiplerine göre periodontal verileri Tablo 4.9’de özetlendi.

Tablo 4.9: Dişli hastalarda oklüzal ilişki tiplerine göre periodontal verilerin dağılımı.

	Oklüzal İlişki Tip 1 (n=20)	Oklüzal İlişki Tip 2 (n=32)	Oklüzal İlişki Tip 3 (n=13)	p
PY (%)	85 (57-100)	80.50 (65-100)	80 (55-100)	0.641
SKY (%)	80 (60-100)	80 (60-100)	80 (60-90)	0.482
KAS (mm)	5.18 (2.43-8.80)	5.27 (3.24-7.48)	5.50 (2.53-8.91)	0.814
SCD (mm)	4.40 (2.50-6.30)	4.55 (2.1-7.3)	3.60 (2.4-6.1)	0.246
Diş Sayısı	19 (18-29)	12.5 (11-22) ^a	10 (4-14) ^{ab}	0.000*

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Kruskal Wallis- Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U test

(a: Tip 1’e göre farklılık, b: Tip 2’ye göre farklılık)

*, p<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark var.

n: Birey sayısı; mm: Milimetre; %: Yüzde; PY: Plak Yüzdesi; SKY: Sondalamada Kanama Yüzdesi; KAS: Klinik Atışman Seviyesi; SCD: Sondalanabilir Cep Derinliği.

Değerlendirilen periodontal parametrelerin Alzheimer hastalarında oklüzal ilişki durumuna göre farklılık göstermediği ($p>0.05$), diğer taraftan oklüzal ilişkisi tipleri arasında yapılan karşılaştırmalarda diş sayısında anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

4.2.4 Biyokimyasal parametreler

Çalışma popülasyonundaki tüm Alzheimer hastalarına ait biyokimyasal verilerin evrelere göre dağılımı Tablo 4.10’da verildi. Buna göre, serum CRP seviyesi Evre 3 Alzheimer grubunda Evre 1 Alzheimer grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Tablo 4.10: Çalışma popülasyonuna ait biyokimyasal verilerin gruplara göre dağılımı.

	Evre 1 (n=42)	Evre 2 (n=29)	Evre 3 (n=19)	p
CRP (mg/l)	1.52 (0.20-9.86)	2 (0.20-16.76)	4 (0.20-10.41) ^a	0.044*
NEUT (%)	61.89 (33.00-87.16)	60.13 (47.00-85.08)	59.50 (41.50-75.84)	0.870
LYMPH (%)	26.85 (6.27-51.02)	28.35 (9.91-41.90)	29.50 (14.38-46.80)	0.510
Nötrofil Sayısı (10*3/uL)	4.22 (1.53-12.01)	4.60 (2.39-8.76)	4.26 (2.15-6.45)	0.507
Lenfosit Sayısı (10*3/uL)	1.77 (0.54-3.62)	1.95 (0.80-3.12)	1.91 (1.06-3.32)	0.629
NLR	2.29 (0.65-14.02)	2.04 (1.12-8.59)	2.03 (0.89-3.67)	0.525
MPV (fL)	7.70 (5.43-12.28)	8.27 (5.68-10.60)	8.26 (6.16-13.67)	0.417
PDW (fL)	19.58 (9.30-22.36)	19.79 (10.70-21.34)	19.44 (10.60-24.20)	0.826

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Kruskal Wallis- Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U test

(a: Evre 1'e göre farklılık, b: Evre 2'ye göre farklılık)

*: p<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark var.

n: Birey sayısı; CRP: C Reaktif Protein; NEUT (%): Nötrofil Oranı; LYMPH (%): Lenfosit Oranı; NLR: Nötrofil Mutlak Sayısı/Lenfosit Mutlak Sayısı; MPV: Ortalama Trombosit Hacmi; PDW: Trombosit Dağılım Genişliği.

Çalışma gruplarındaki biyokimyasal parametreler, bireylerin dış/dışsırlık durumuna göre değerdendirildiğinde CRP seviyesinin Evre 3 Alzheimer hastalarında Evre 1 Alzheimer hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi (p<0.05) (Tablo 4.11). Dışsırlık Alzheimer hastalarına ait biyokimyasal verilerde ise gruplar arasında anlamlı fark görölmediğı belirlendi (Tablo 4.12).

Tablo 4.11: Dişli hastalarda biyokimyasal verilerin gruplara göre dağılımı.

	Evre 1 (n=31)	Evre 2 (n=19)	Evre 3 (n=15)	p
CRP (mg/l)	1.16 (0.20-6.73)	2 (0.20-16.76)	5 (0.20-10.41) ^a	0.003*
NEUT (%)	61.79 (39.09-87.16)	61.32 (47.09-85.08)	59.36 (41.50-69.08)	0.443
LYMPH (%)	27.42 (6.27-44.31)	28.12 (9.91-39.30)	29.50 (20.82-46.80)	0.585
Nötrofil Sayısı (10*3/uL)	4.33 (1.90-8.76)	4.64 (2.43-8.76)	4.02 (2.15-6.45)	0.135
Lenfosit Sayısı (10*3/uL)	1.86 (0.54-3.62)	1.92 (0.80-3.12)	1.91 (1.06-2.97)	0.937
NLR	2.22 (0.88-14.02)	2.26 (1.22-8.59)	2.02 (0.89-3.22)	0.538
MPV (fL)	7.38 (5.43-12.28)	7.37 (5.68-9.92)	9.12 (6.16-13.67)	0.100
PDW (fL)	20 (17.41-22.36)	20.12 (17.92-21.34)	19.44 (10.60-24.20)	0.285

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Kruskal Wallis- Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U test

(a: Evre 1'e göre farklılık, b: Evre 2'ye göre farklılık)

*: p<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark var.

n: Birey sayısı; CRP: C Reaktif Protein; NEUT (%): Nötrofil Oranı; LYMPH (%): Lenfosit Oranı; NLR: Nötrofil Mutlak Sayısı/Lenfosit Mutlak Sayısı; MPV: Ortalama Trombosit Hacmi; PDW: Trombosit Dağılım Genişliği.

Tablo 4.12: Dişsiz hastalarda biyokimyasal verilerin gruplara göre dağılımı.

	Evre 1 (n=11)	Evre 2 (n=10)	Evre 3 (n=4)	p
CRP (mg/l)	1.95 (0.20-9.86)	1.70 (0.20-6.73)	1.18 (0.59-1.51)	0.727
NEUT (%)	62.63 (33-81.70)	58.90 (47-75.45)	69.06 (55.76-75.84)	0.330
LYMPH (%)	26.69 (9.80-51.02)	30.83 (16.32-41.90)	30.68 (14.38-38.87)	0.234
Nötrofil Sayısı (10*3/uL)	3.50 (1.53-12.01)	4.12 (2.39-6.57)	4.88 (4.39-5.77)	0.371
Lenfosit Sayısı (10*3/uL)	1.47 (1.03-2.37)	2.08 (1.42-2.90)	2.36 (1.41-3.32)	0.041
NLR	2.35 (0.65-8.33)	1.87 (1.12-4.63)	2.35 (1.38-3.67)	0.371
MPV (fL)	8.90 (6.12-10.70)	8.65 (6.36-10.60)	7.63 (6.53-8.26)	0.406
PDW (fL)	18.77 (9.30-21.04)	18.34 (10.70-20.38)	19.63 (18.63-20.36)	0.466

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Kruskal Wallis- Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U test

(a: Evre 1'e göre farklılık, b: Evre 2'ye göre farklılık)

*: p<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark var.

n: Birey sayısı; CRP: C Reaktif Protein; NEUT (%): Nötrofil Oranı; LYMPH (%): Lenfosit Oranı; NLR: Nötrofil Mutlak Sayısı/Lenfosit Mutlak Sayısı; MPV: Ortalama Trombosit Hacmi; PDW: Trombosit Dağılım Genişliği.

4.3 Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyon Analizi

Çalışma popülasyonuna ait klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon sonuçları Tablo 4.13'te gösterildi.

Tablo 4.13: Parametreler arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon matrisi.

Korelasyon		PY (%)	SKY (%)	SCD (mm)	KAS (mm)	SMMT0	SMMT1	ΔSMMT	Diş Sayısı (n)	CRP (mg/l)
YAŞ	r	0.156	0.349**	0.111	0.319**	-0.355**	-0.236*	-0.124	-0.258*	0.066
	p	0.214	0.004	0.378	0.010	0.001	0.025	0.244	0.014	0.536
PY (%)	r		0.561**	0.145	0.138	-0.259*	-0.214	0.087	0.022	0.197
	p		0.000	0.249	0.274	0.038	0.087	0.491	0.862	0.116
SKY (%)	r			0.222	0.292*	-0.423**	-0.411**	0.308*	0.168	0.247*
	p			0.075	0.018	0.000	0.001	0.013	0.182	0.048
SCD (mm)	r				0.118	-0.298*	-0.306*	0.275*	0.041	0.081
	p				0.348	0.016	0.013	0.027	0.748	0.523
KAS (mm)	r					-0.392**	-0.355**	0.223	0.112	-0.002
	p					0.001	0.004	0.075	0.376	0.988
SMMT0	r						0.949**	-0.443**	-0.009	-0.287**
	p						0.000	0.000	0.931	0.006
SMMT1	r							-0.643**	-0.053	-0.213*
	p							0.000	0.622	0.044
ΔSMMT	r								0.291**	0.096
	p								0.005	0.370
Diş Sayısı (n)	r									0.046
	p									0.667

*. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı

**. Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı

r: Korelasyon katsayısı; n: Diş sayısı; mm: Milimetre; %: Yüzde; SMMT: Standardize Mini Mental Test; T0: Başlangıç; T1: 6. ay; Δ: Değişim (T0-T1); PY: Plak Yüzdesi; SKY: Sondalamada Kanama Yüzdesi; KAS: Klinik Ataşman Seviyesi; SCD: Sondalanabilir Cep Derinliği.

Korelasyon analizi sonuçları değerlendirildiğinde;

1. Yaş ile, SKY ve KAS arasında pozitif zayıf korelasyon; SMMT0, SMMT1 ve dış sayısı arasında negatif zayıf korelasyon,
2. PY ile, SKY arasında pozitif orta düzeyde korelasyon; SMMT0 arasında negatif zayıf korelasyon,
3. SKY ile, KAS, Δ SMMT ve CRP arasında pozitif zayıf korelasyon; SMMT0 ve SMMT1 arasında negatif orta düzeyde korelasyon,
4. SCD ile, Δ SMMT arasında pozitif zayıf korelasyon; SMMT0 ve SMMT1 arasında negatif zayıf korelasyon,
5. KAS ile, SMMT0 ve SMMT1 arasında negatif zayıf korelasyon,
6. SMMT0 ile, SMMT1 arasında pozitif çok yüksek korelasyon; Δ SMMT arasında negatif orta düzeyde korelasyon; CRP arasında negatif zayıf korelasyon,
7. SMMT1 ile, Δ SMMT arasında negatif güçlü korelasyon; CRP arasında negatif zayıf korelasyon,
8. Δ SMMT ile, dış sayısı arasında pozitif zayıf korelasyon olduğu belirlendi.

4.5 SMMT Puan Değişimine İlişkin Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi

Değerlendirilen parametrelerin SMMT puan değişimi ile olan ilişkisine ait regresyon analizi sonuçları Tablo 4.14'te verildi.

Tablo 4.14: SMMT puan değişimine göre çoklu regresyon analizi sonuçları.

		Katsayılar Standart Hatası	Standardize Edilmemiş B Değeri	%95 Güven Aralığı (Alt Sınır/ Üst Sınır)	p
Grup	Evre 2	0.099	0.257	0.060/0.454	0.011*
	Evre 3	0.082	0.684	0.521/0.846	0.000*
Yaş		0.013	-0.041	-0.067/-0.015	0.002*
Aktif Periodontal Hastalık Varlığı	Periodontitis	0.200	0.436	-0.038/0.834	0.032*
CRP		0.028	-0.010	-0.066/0.047	0.736

*: $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı fark var.

Bu sonuçlara göre bireylerin Evre 2 ve Evre 3 Alzheimer grubunda olmalarının, yaş değişkeninin ve aktif periodontal hastalık varlığının Δ SMMT üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkisi olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Bireylerin Evre 1 Alzheimer grubuna göre; Evre 2 grubunda olmasının 0.257 birim ve Evre 3 grubunda olmasının ise 0.684 birim Δ SMMT'yi artırdığı tespit edildi. Alzheimer hastalarında; başlangıç yaşının 1 birim artış göstermesinin Δ SMMT'yi 0.041 birim azalttığı, aktif periodontal hastalık varlığının da 0.436 birim Δ SMMT'yi artırdığı tespit edildi. Diğer taraftan CRP seviyesinin Δ SMMT üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

5. TARTIŞMA

Alzheimer hastalığı ile periodontal hastalık/sağlık durumu arasındaki ilişki birçok klinik çalışma ile araştırılmıştır [19, 20, 81-83, 95, 104-107]. Bununla birlikte periodontal durumun Alzheimer hastalığının ilerleme hızı üzerindeki etkisini araştıran çalışma sayısı literatürde sınırlıdır [83, 107]. Bu çalışmada mevcut periodontal durumun Alzheimer hastalığının ilerleme hızı üzerindeki etkisi Standardize Mini Mental Test (SMMT) kullanılarak değerlendirildi. Bilgilerimiz dahilinde bu çalışma Alzheimer hastalarında periodontal durum ve oklüzal ilişkinin bilişsel durum üzerindeki etkisini birlikte değerlendiren ilk klinik çalışmadır. Bu çalışma ile; periodontitis varlığının Alzheimer hastalığının şiddetini ve ilerleme hızını artırabileceği belirlendi.

Yaşlanma Alzheimer hastalığı için en büyük risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve 65 yaşından sonra hastalığa yakalanma riskinin her 5 yılda bir yaklaşık iki katına çıktığı bildirilmiştir [29]. 65-74 yaş arasındaki bireylerin %5'inde, 75-84 yaş arasındaki bireylerin %13.1'inde ve 85 yaş ve üstü bireylerin %33.2'sinde Alzheimer hastalığı olduğu gösterilmiştir [2]. Çalışmamızdaki tüm Alzheimer hastalarının yaş ortalaması 76.06'dır ve beklenildiği gibi ileri evre Alzheimer grubunun yaş ortalaması diğer Alzheimer gruplarına göre daha yüksekti.

Alzheimer hastalığına yakalanma açısından kadınların erkeklere göre daha fazla risk altında olduğu bildirilmiştir [30]. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre ülkemizde 2021 yılında yaşlı nüfusun %55.7'si kadınlardan ve %44.3'ü erkeklerden oluşmaktadır [108]. Yaşlı nüfusta ve Alzheimer hastalığında kadın cinsiyet oranının yüksek olması ile de paralel olarak bu çalışmada da Alzheimer hastalarında kadın cinsiyete sahip olan birey oranı daha yüksekti. Bununla birlikte cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında fark yoktu.

Kardiyovasküler hastalık [6], diyabet [8], sigara kullanımı [34] ve periodontitis [11] gibi sistemik enflamatuvar durum ve hastalıklar Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Periodontal hastalık plak miktarı, konağa bağlı faktörler ve

çevresel faktörler arasındaki dengenin değişmesi sonucu lokal bir enflamatuvar süreç olarak başlayıp kronik yapısı nedeniyle düşük dereceli sistemik enflamasyonu indükleyebilen enflamatuvar bir durumdur [17]. Periferik organları etkileyen kontrol altında olmayan kronik hastalık ve durumların neden olduğu aşırı enflamatuvar yanıtın MSS'yi etkileyerek Alzheimer hastalığına yakalanma riskini ve hastalığın ilerleme hızını artırabileceği bilinmektedir [6, 8, 34]. Bu nedenle çalışmamıza kontrol altında olmayan sistemik hastalığı olanlar ve sigara kullanan bireyler dahil edilmedi.

Alzheimer tipi demansta olduğu gibi demans biçimlerini evrelendirmek için kullanılan Klinik Demans Derecelendirme Ölçeğinde [51] bireylerin bellek, oryantasyon, yargılama-problem çözme, ev dışında işlevsellik, ev yaşamı-hobiler, kişisel bakım alışkanlıkları/becerileri değerlendirilir. Geçerlilik ve güvenilirliği test edilmiş olup sağlık ve demansı ayırt etmede güvenilir olduğu gösterilmiştir [109]. Çalışmamıza dahil edilmiş olan tüm Alzheimer hastalarının evreleri Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği baz alınarak belirlenmiş ve böylece hastalar gruplara ayrılmıştır.

Alzheimer hastalığının seyri her hastada farklı olabilmektedir [2]. İlave olarak hastalığın şiddeti arttıkça bireyin bakım yükünün de artması ile hastaneye ulaşım zorluğu da olabilmektedir. Gürvit ve ark. [110] Türk popülasyonunda demans prevalansını araştırdıkları çalışmalarında Alzheimer şiddeti ile hasta sayısının ters orantılı olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da ileri evre Alzheimer hastalığına sahip birey sayısının az olması bireylerin hastaneye ulaşımında yaşanan zorluklar ve artan bakım yükü ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Alzheimer tipi demansa ek olarak başka bir demans tipinin de olmasına veya biliş üzerinde etkisi olabilecek sekonder nörolojik durum/hastalığın olmasına karma demans denir [1]. Alzheimer hastalığında ani bilişsel düşüş olması beklenmez, böyle bir düşüş olması durumunda sekonder nedenler dışlandığında atipik seyirli bir tabloda bahsedilebilir [1]. Atipik seyir ve sekonder nedenlerin varlığı durumunda 'mümkün Alzheimer hastalığı' terimi kullanılmaktadır [1]. Alzheimer hastalığının kesin tanısı otopsi ya da biyopsi ile yapılan incelemede patolojik belirteçlerin saptanmasıyla konmakta [25], klinikte konulan tanı ise 'olası Alzheimer hastalığı' olarak isimlendirilmektedir. Bu çalışmadaki Alzheimer hastalığına sahip bireyler DSM-V ve NINCDS-ADRDA kriterlerine göre klinik olarak 'olası Alzheimer hastalığı' tanısı aldı. James ve ark. yaptıkları klinik bir çalışmada 90 yaş ve üstü bireylerde karma

demans görülme olasılığının yüksek olduğunu rapor etmişlerdir [111]. Bu nedenle bizim çalışmamıza 90 yaş ve üstü bireyler dahil edilmemiştir. İlave olarak, hafif bilişsel bozukluk (HBB) durumunun Alzheimer hastalığına ilerleme olasılığı olmakla birlikte frontotemporal demans ve Lewy cisimcikli demans gibi Alzheimer dışındaki demans tiplerine ilerleme olasılığının bulunması [112] nedeniyle HBB durumu olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Alzheimer hastalığı olan bireylerde bilişsel durumu değerlendirmek amacıyla kullanılan SMMT ile bireylerin zaman ve yer yönelimi, kayıt belleği, dikkat, geri çağırma ve görsel-mekânsal durum ilişkileri değerlendirilmektedir [48]. SMMT sonucunda bireyde nörolojik açıdan şüphelenilen bir durum olup olmadığı, hastalığın hangi aşamada seyrettiği anlaşılabilmekte olup bireylere klinikte 10 dakika gibi kısa bir sürede uygulanabilmektedir [48]. Olası Alzheimer hastalığının klinik takibinde ilerleyici bilişsel düşüşün kanıtı olarak kullanılan SMMT [1] çalışmamıza dahil edilmiş olan tüm Alzheimer hastalarının başlangıç ve altıncı ay takiplerinde uygulanmış olup 6 aylık takip süresince bireylerin SMMT puanlarındaki değişimler değerlendirilmiştir. Kennedy ve ark. [113] başlangıç SMMT puanı daha düşük olan Alzheimer hastalarında hastalığın daha hızlı ilerlediği sonucunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda da Alzheimer hastalarının başlangıç evre şiddeti arttıkça SMMT'deki puan değişiminin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, Alzheimer hastalığının ilerleme hızının bu hastalığın başlangıç evresi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

İde ve ark. [83] en az 10 diş sahip periodontitis olan ve periodontitis olmayan Evre 1 ve Evre 2 Alzheimer hastalarında yaptığı çalışmalarında periodontitis derecesi ile Alzheimer hastalığının şiddeti arasında net bir ilişki tespit etmemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise aktif periodontal hastalığı olan dişli Alzheimer hastalarında evreler arasında (Evre 1, Evre 2 ve Evre 3) Δ SMMT açısından anlamlı fark bulunmuş, diğer taraftan aktif periodontal hastalığı olmayan dişsiz Alzheimer hastalarında evreler arasında (Evre 1, Evre 2 ve Evre 3) Δ SMMT açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç periodontitis varlığının Alzheimer hastalığının ilerleme hızı üzerine etkisi olabileceğini düşündürmekle birlikte, aktif periodontal hastalığı olmayan dişsiz Alzheimer hasta sayısının az olmasından kaynaklı olabilir. Stein ve ark.'nın yaptığı çalışmada az diş sayısı (1-9 arası diş sayısı) veya total dişsizlik durumunun

periodontitis gemişı hakkında bilgi verebileceği bildirilmiştir [95]. Bizim alışmamızda ise Alzheimer evreleri arasında diş sayısı açısından anlamlı fark bulunmamış olması periodontitis gemişı ile Alzheimer hastalığının evresi arasında ilişki olmayabileceğini gosterebilir. Diğer taraftan, bulduğumuz bu sonuçlar Alzheimer gruplarında dişsiz birey sayısının az olmasından da kaynaklanabilir.

Yaşlanma ile periodontitis prevalansı ve şiddetinin arttığı rapor edilmiştir [77]. Ayrıca Alzheimer hastalığında bellek, anlama, dikkat ve motor fonksiyonlarındaki kayıp [1] bireyin tek başına ağız hijyenini sağlayabilmesini guleştirerek periodontal dokularda enflamasyona neden olmaktadır. Bu çalışmadaki tüm dişli Alzheimer hastalarına, yapılan periodontal muayene sonucunda şiddetli periodontitis olarak adlandırılan Evre III ve Evre IV periodontitis tanısı konu. Periodontitis hastalarında ağız hijyen faaliyetlerindeki bozulma; periodontal dokularda akut enflamasyon belirtci olan SKY'nın ve kronik durumun belirteçleri olan KAS ve SCD değerlerinin artmasına neden olmaktadır [65]. Bu çalışmada beklenildiği gibi dişli bireylerde değerlendirilen periodontal klinik parametrelerden SKY, KAS ve SCD değerlerinin Alzheimer evresi ilerledikçe arttığı belirlendi. Çalışmamızdaki dişli Alzheimer hastalarında KAS ve SCD değerleri ileri evre Alzheimer grubunda diğer Alzheimer gruplarına göre daha yüksek olması periodontal durumun şiddeti ile Alzheimer hastalığının şiddeti arasında ilişki olabileceğini gostermektedir. Ayrıca bu çalışmada SMMT puan değişimi ile SKY ve SCD arasında ilişki olduğunun bulunmuş olması mevcut periodontal durumun Alzheimer hastalığının ilerleme hızı üzerine etkisi ile açıklanabilir. Diğer taraftan sağlıklı periodonsiyuma sahip dişli Alzheimer hastalarının bu çalışmada olmaması, çalışma sonuçlarının Alzheimer hastalığına sahip tüm dişli bireyler için genellenemeyeceğini gostermektedir.

Alzheimer hastalığında bilişsel fonksiyonlardaki kayıp ve diş kaybı sonucunda çiğneme fonksiyonunda kayıp olmaktadır [21]. Miura ve ark. zayıf bilişsel durumu olan ve bilişsel olarak normal olan 65 yaş üstü kadın popülasyonda, mevcut diş sayısını ve çiğneme fonksiyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında çiğneme performansı ile bilişsel durum arasında yakın bir ilişki olduğu, diş sayısı azaldıkça bilişsel durumda düşüş olduğu, ilave olarak çiğneme fonksiyonunun zayıf bilişsel durumu olan bireylerde daha düşük bulunduğunu rapor etmişlerdir [114]. Dişsizlik durumunun ve protez kullanımının değerlendirildiği 60 yaş ve üstü 218 yaşlı bireyde yapılan başka

bir klinik çalışmada, herhangi bir dental protez kullanmayan dişsiz katılımcıların SMMT puanlarının, dental protez kullanan bireylere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir [115]. Bu nedenle çalışmamızda çiğneme disfonksiyonu durumunun olası yanıltıcı etkilerini önleyebilmek adına tüm Alzheimer hastalarının toplam diş sayısı belirlenmiş ve ileri seviyede dişsizliği (10'dan az diş sayısı) olup dişsizliği protetik olarak rehabilite edilmemiş olan bireyler çalışmamıza dahil edilmemiştir. Bu nedenle, çalışmamızda dişsiz bireylerde Alzheimer grupları arasında SMMT puan değişimi açısından fark bulunmamış olması tüm katılımcıların protetik olarak rehabilite edilmiş olmasından kaynaklanabilir.

Literatürde çoklu diş eksiklikleri ile Alzheimer hastalığı arasında ilişki olabileceği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Stein ve ark. 75-98 yaşları arasındaki bireylerde yapmış olduğu bir çalışmada diş eksikliği olması durumunun demans görülme insidansını artırdığı sonucunu bildirmişlerdir [95]. Aynı şekilde, Saito ve ark. 462 Japon bireyde diş eksikliği ile bilişsel durum arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında bilişsel durumu zayıf olanların daha az sayıda dişe sahip olduğunu rapor etmişlerdir [96]. Syrjälä ve ark. yaptıkları bir çalışmada 49 Alzheimer hastasının 18'inin total dişsiz olduğunu (%36.73) [116], ilave olarak D'Alessandro ve ark. Alzheimer hastalarında dişsizlik prevalansının %39.16 olduğunu rapor etmişlerdir [117]. Çalışmamızdaki dişsiz bireylerin oranı %27.77 olup bu oran literatürde yapılmış olan diğer çalışmalara göre daha düşüktür. Bu sonucun SMMT değerlendirmesi yapılamayan ve ileri seviye dişsizliği protetik olarak rehabilite edilmemiş bireylerin çalışmamıza dahil edilmemiş olması ile açıklanabilir.

Poterior oklüzal destek kaybı çiğneme performansında düşüşe sebep olmaktadır [22]. Literatürde oklüzal ilişki durumu farklı indeksler ile değerlendirilmektedir [76, 118]. Ikebe ve ark. oklüzal kuvveti ve çiğneme performansını Eichner İndeksine göre değerlendirdiği çalışmada oklüzal kuvvet açısından A2-B2 ve B3-C3 alt grupları arasında, çiğneme performansı açısından A1-B1, A3-B2, B2-B3, B4-C2 ve C1-C3 alt grupları arasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir [22]. Bu nedenle çalışmamıza katılan tüm Alzheimer hastalarının mevcut oklüzal durumu Eichner İndeksine göre sınıflandırılmış olup Tip 1; A1-A2-A3-B1, Tip 2; B2-B3, Tip 3; B4-C1-C2-C3 olarak gruplandırıldı. Çalışma popülasyonumuzda 6 aylık takip süresinde SMMT puanındaki değişimin oklüzal ilişki tipleri arasında farklı olmaması, bireylerin

çığneme fonksiyonlarının rehabilite edildiği zaman mevcut kısmi/tam dişsizliğin bilişsel durum üzerinde etkisinin olmayabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Periodontal hastalığa sahip bireylerde periodontal dokulardaki enflamatuvar değişiklik ve doku yıkımı sonucunda serum/plazma CRP seviyesinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir [88, 89]. D’Aiuto ve ark. sistemik olarak sağlıklı 94 şiddetli periodontitisli bireyde cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası 6. ay serum enflamatuvar yanıtı değerlendirdikleri çalışmalarında tedavi sonrası CRP düzeylerinde düşüş olduğunu tespit etmişlerdir [119]. Yapılan çalışmalar periodontal hastalığın bireydeki enflamatuvar yüke katkıda bulunabileceğini ve yüksek serum CRP seviyelerinin olumsuz sistemik etkilere neden olabileceğini göstermektedir [120, 121]. İlave olarak, periodontal tedavi sonrası serum CRP seviyelerindeki düşüşün 6. aya kadar devam edebileceği rapor edilmiştir [122]. Ayrıca, bireylerin kullandığı kortikosteroid ve antienflamatuvar gibi ilaçların konak yanıtını modifiye edebileceği bilinmektedir [123]. Bu nedenle, çalışmamıza en az 1 yıldır periodontal tedavi görmemiş, çalışmaya katıldığı tarihten önceki 6 aylık döneme ait serum CRP değeri ölçülmüş ve düzenli kortikosteroid/antienflamatuvar kullanımı olmayan Alzheimer hastaları dahil edilmiştir. İlave olarak, bizim çalışmamızda serum CRP düzeyleri ile SKY arasında pozitif ilişki bulunmuş olması literatürde yapılmış olan diğer çalışmalarla [124, 125] benzer sonuçlar göstermektedir.

Dziedzic ve ark. [126] yapmış olduğu meta-analizde, periodontitis ile demans arasında nedensel bir ilişki olduğuna dair direkt bulgu olmadığı ilave olarak, klinik bulguların nedenselliği destekleyecek kadar güçlü olmadığı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda; klinik parametrelerin Alzheimer hastalığının şiddeti arttıkça artış gösterdiği ilave olarak, periodontitis varlığının Alzheimer hastalığının ilerleme hızını artırdığı görülmüştür. Bu durum Alzheimer hastalığı üzerine etkisi olabilecek tüm parametrelerin birlikte değerlendirilmiş olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda; ileri evre Alzheimer grubunda az sayıda hasta bulunması, periodontal hastalığı bulunmayan dişli Alzheimer hastalarının olmaması ve periodontal hastalığı tedavi edilmiş dişli Alzheimer hastalarının dahil edilmemiş olması limitasyon olarak düşünülebilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamıza aktif periodontal hastalığı olmayan 25 dişsiz Alzheimer hastası ve tüm ağız ölçümleri ve radyografik incelemeler sonucunda periodontitis teşhisi konmuş olan 65 Alzheimer hastası dahil edilmiştir. Evre 1, Evre 2 ve Evre 3 olarak 3 gruba ayrılan 90 Alzheimer hastasında bireylerin mevcut periodontal durumlarının Alzheimer hastalığının ilerleme hızı üzerine etkisi değerlendirildi. Bu amaçla dişli/dişsizlik durumuna, diş sayısına, oklüzal ilişki tipine ve dişli hastalarda PY, SKY, KAS, SCD değerlerine bakıldı. Çalışmamızdan elde edilen verilere göre;

1. Alzheimer hastalığının başlangıç evresi ilerledikçe takip süresindeki bilişsel düşüş miktarının daha fazla olduğu,
2. Aktif periodontal hastalığa sahip olan dişli Alzheimer hastalarında, aktif periodontal hastalığı olmayan dişsiz Alzheimer hastalarına göre takip süresi boyunca daha yüksek bilişsel düşüş olduğu,
3. Dişli Alzheimer hastalarında takip süresindeki SMMT puan değişimi ile SKY ve SCD arasında pozitif korelasyon olduğu,
4. Aktif periodontal hastalığa sahip olan dişli Alzheimer hastalarında, hastalığın evre şiddeti arttıkça takip süresindeki bilişsel düşüş miktarının daha fazla olduğu,
5. Aktif periodontal hastalığı olmayan dişsiz Alzheimer hastalarında, takip süresindeki bilişsel düşüş miktarı ile evre derecesi arasında ilişkili bulunmadı.
6. Oklüzal ilişki tipinin, bireyin çiğneme disfonksiyonu olmadığında Alzheimer hastalığının ilerleme hızı üzerine etkisi olmadığı,
7. CRP seviyesinin ileri evre Alzheimer grubunda diğer gruplara göre daha yüksek olduğu, diğer taraftan Alzheimer hastalığının ilerleme hızına etkisi bulunmadığı,

8. Alzheimer hastalığının evresi, yaş, periodontitis varlığı ve CRP seviyesi birlikte değerlendirildiğinde; SMMT puan değişimi üzerine Alzheimer hastalığı evre şiddetinin, yaşın ve aktif periodontal hastalık varlığının anlamlı düzeyde etkisi olduğu, diğer taraftan CRP seviyesinin etkisinin olmadığı sonucuna varıldı.

Bu çalışmanın sınırları dahilinde, mevcut periodontal durum ile Alzheimer hastalığının şiddeti arasındaki ilişkinin var olması dişli Alzheimer hastalarında ağız hijyeni faaliyetlerinin ve diş hekimi kontrollerinin düzenli yapılması gerektiğini göstermektedir. Diğer taraftan, periodontal hastalık ile Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkinin hastaların daha uzun dönem takip edilerek araştırıldığı klinik çalışmalara ve periodontal hastalığın tedavisinin Alzheimer hastalığının ilerleme hızı üzerine etkisinin değerlendirildiği klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. McKhann, G.M., et al., *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. Alzheimer's & dementia, 2011. **7**(3): p. 263-269.
2. *2022 Alzheimer's disease facts and figures*. Alzheimer's & Dementia, 2022. **18**(4): p. 700-789.
3. Prince, M.J., et al., *World Alzheimer Report 2015-The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. 2015.
4. Reitz, C., E. Rogaeva, and G.W. Beecham, *Late-onset vs nonmendelian early-onset Alzheimer disease: A distinction without a difference?* Neurology Genetics, 2020. **6**(5).
5. Livingston, G., et al., *Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission*. The Lancet, 2020. **396**(10248): p. 413-446.
6. Abell, J.G., et al., *Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension*. European heart journal, 2018. **39**(33): p. 3119-3125.
7. Loeff, M. and H. Walach, *Midlife obesity and dementia: meta-analysis and adjusted forecast of dementia prevalence in the United States and China*. Obesity, 2013. **21**(1): p. E51-E55.
8. Gudala, K., et al., *Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies*. Journal of diabetes investigation, 2013. **4**(6): p. 640-650.
9. Cherbuin, N., S. Kim, and K.J. Anstey, *Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis*. BMJ open, 2015. **5**(12): p. e008853.
10. Anstey, K.J., K. Ashby-Mitchell, and R. Peters, *Updating the evidence on the association between serum cholesterol and risk of late-life dementia: review and meta-analysis*. Journal of Alzheimer's disease, 2017. **56**(1): p. 215-228.
11. Dioguardi, M., et al., *The role of periodontitis and periodontal bacteria in the onset and progression of Alzheimer's disease: a systematic review*. Journal of clinical medicine, 2020. **9**(2): p. 495.
12. Papapanou, P.N., et al., *Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions*. Journal of periodontology, 2018. **89**: p. S173-S182.
13. Kumar, P.S., *Microbial dysbiosis: The root cause of periodontal disease*. Journal of Periodontology, 2021. **92**(8): p. 1079-1087.
14. Rylev, M. and M. Kilian, *Prevalence and distribution of principal periodontal pathogens worldwide*. Journal of clinical periodontology, 2008. **35**: p. 346-361.
15. Socransky, S., et al., *Microbial complexes in subgingival plaque*. Journal of clinical periodontology, 1998. **25**(2): p. 134-144.

16. Sbordone, L., M. Di Genio, and C. Bortolaia, *Bacterial virulence in the etiology of periodontal diseases*. Minerva Stomatologica, 2000. **49**(10): p. 485-500.
17. Kinane, D.F., P.G. Stathopoulou, and P.N. Papapanou, *Periodontal diseases*. Nature reviews Disease primers, 2017. **3**(1): p. 1-14.
18. Paouri, E. and S. Georgopoulos, *Systemic and CNS inflammation crosstalk: implications for Alzheimer's disease*. Current Alzheimer Research, 2019. **16**(6): p. 559-574.
19. Chen, C.-K., Y.-T. Wu, and Y.-C. Chang, *Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: A retrospective, population-based, matched-cohort study*. Alzheimer's research & therapy, 2017. **9**(1): p. 1-7.
20. Tzeng, N.-S., et al., *Are chronic periodontitis and gingivitis associated with dementia? A nationwide, retrospective, matched-cohort study in Taiwan*. Neuroepidemiology, 2016. **47**(2): p. 82-93.
21. Goto, T. and W.K. Leung, *Tooth loss and Alzheimer's disease*. Current Oral Health Reports, 2019. **6**(2): p. 82-88.
22. Ikebe, K., et al., *Validation of the Eichner index in relation to occlusal force and masticatory performance*. International Journal of Prosthodontics, 2010. **23**(6).
23. Kordass, B., et al., *Functional magnetic resonance imaging of brain activity during chewing and occlusion by natural teeth and occlusal splints*. Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger, 2007. **189**(4): p. 371-376.
24. Ono, T., et al., *Task-induced activation and hemispheric dominance in cerebral circulation during gum chewing*. Journal of neurology, 2007. **254**(10): p. 1427-1432.
25. McKhann, G., et al., *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease*. Neurology, 1984. **34**(7): p. 939-939.
26. Zvěřová, M., *Clinical aspects of Alzheimer's disease*. Clinical biochemistry, 2019. **72**: p. 3-6.
27. Edition, F., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Am Psychiatric Assoc, 2013. **21**(21): p. 591-643.
28. Jungbauer, G., et al., *Periodontal microorganisms and Alzheimer disease—A causative relationship?* Periodontology 2000, 2022. **89**(1): p. 59-82.
29. Hebert, L.E., et al., *Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census*. Neurology, 2013. **80**(19): p. 1778-1783.
30. Laws, K.R., K. Irvine, and T.M. Gale, *Sex differences in Alzheimer's disease*. Current opinion in psychiatry, 2018. **31**(2): p. 133-139.
31. Wang, X.-P. and H.-L. Ding, *Alzheimer's disease: epidemiology, genetics, and beyond*. Neuroscience bulletin, 2008. **24**(2): p. 105-109.
32. Fann, J.R., et al., *Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark: a population-based observational cohort study*. The Lancet Psychiatry, 2018. **5**(5): p. 424-431.
33. Lai, F. and R.S. Williams, *A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome*. Archives of neurology, 1989. **46**(8): p. 849-853.
34. Anstey, K.J., et al., *Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies*. American journal of epidemiology, 2007. **166**(4): p. 367-378.

35. Liu, P.-P., et al., *History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease*. Signal transduction and targeted therapy, 2019. **4**(1): p. 1-22.
36. Hardy, J. and D. Allsop, *Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease*. Trends in pharmacological sciences, 1991. **12**: p. 383-388.
37. Selkoe, D.J., *The molecular pathology of Alzheimer's disease*. Neuron, 1991. **6**(4): p. 487-498.
38. Silva, M.V.F., et al., *Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures*. Journal of biomedical science, 2019. **26**(1): p. 1-11.
39. Guo, Y., et al., *Functions of amyloid precursor protein in metabolic diseases*. Metabolism, 2021. **115**: p. 154454.
40. DeTure, M.A. and D.W. Dickson, *The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease*. Molecular neurodegeneration, 2019. **14**(1): p. 1-18.
41. Leng, F. and P. Edison, *Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here?* Nature Reviews Neurology, 2021. **17**(3): p. 157-172.
42. Kamer, A.R., et al., *Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease*. Periodontology 2000, 2020. **83**(1): p. 242-271.
43. Cacace, R., K. Sleegers, and C. Van Broeckhoven, *Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited*. Alzheimer's & dementia, 2016. **12**(6): p. 733-748.
44. Dai, M.-H., et al., *The genes associated with early-onset Alzheimer's disease*. Oncotarget, 2018. **9**(19): p. 15132.
45. Kelleher III, R.J. and J. Shen, *Presenilin-1 mutations and Alzheimer's disease*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2017. **114**(4): p. 629-631.
46. Liu, C.-C., et al., *Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy*. Nature Reviews Neurology, 2013. **9**(2): p. 106-118.
47. Carpanini, S.M., et al., *The impact of complement genes on the risk of late-onset Alzheimer's disease*. Genes, 2021. **12**(3): p. 443.
48. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. Journal of psychiatric research, 1975. **12**(3): p. 189-198.
49. Dubois, B., et al., *Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria*. Alzheimer's & Dementia, 2016. **12**(3): p. 292-323.
50. Albert, M.S., et al., *The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. Alzheimer's & dementia, 2011. **7**(3): p. 270-279.
51. Morris, J.C., *The clinical dementia rating (cdr): Current version and*. Young, 1991. **41**: p. 1588-1592.
52. Abeysinghe, A., R. Deshapriya, and C. Udawatte, *Alzheimer's disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions*. Life sciences, 2020. **256**: p. 117996.
53. Long, J.M. and D.M. Holtzman, *Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies*. Cell, 2019. **179**(2): p. 312-339.
54. Tan, Z.S., *The dawn of disease modification for Alzheimer's disease: Hope and peril*. 2022, Wiley Online Library.
55. Marques, F., et al., *Blood-brain-barriers in aging and in Alzheimer's disease*. Molecular neurodegeneration, 2013. **8**(1): p. 1-9.

56. Desai, B.S., et al., *Blood–brain barrier pathology in Alzheimer's and Parkinson's disease: implications for drug therapy*. Cell transplantation, 2007. **16**(3): p. 285-299.
57. Nation, D.A., et al., *Blood–brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction*. Nature medicine, 2019. **25**(2): p. 270-276.
58. Montagne, A., et al., *Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus*. Neuron, 2015. **85**(2): p. 296-302.
59. Banks, W.A., S.A. Farr, and J.E. Morley, *Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes*. Neuroimmunomodulation, 2002. **10**(6): p. 319-327.
60. Lang, N.P. and J. Lindhe, *Clinical periodontology and implant dentistry, 2 Volume Set*. 2015: John Wiley & Sons.
61. Rosan, B. and R.J. Lamont, *Dental plaque formation*. Microbes and infection, 2000. **2**(13): p. 1599-1607.
62. Di Stefano, M., et al., *Impact of Oral Microbiome in Periodontal Health and Periodontitis: A Critical Review on Prevention and Treatment*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(9): p. 5142.
63. Page, R.C. and H.E. Schroeder, *Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work*. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 1976. **34**(3): p. 235-249.
64. Hajishengallis, G. and R.J. Lamont, *Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology*. Molecular oral microbiology, 2012. **27**(6): p. 409-419.
65. Lang, N.P. and P.M. Bartold, *Periodontal health*. Journal of periodontology, 2018. **89**: p. S9-S16.
66. Chapple, I.L., et al., *Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions*. Journal of periodontology, 2018. **89**: p. S74-S84.
67. Murakami, S., et al., *Dental plaque–induced gingival conditions*. Journal of clinical periodontology, 2018. **45**: p. S17-S27.
68. Lang, N.P., M.A. Schätzle, and H. Loe, *Gingivitis as a risk factor in periodontal disease*. Journal of clinical periodontology, 2009. **36**: p. 3-8.
69. Kinane, D. and R. Attström, *Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology*. Journal of Clinical Periodontology, 2005. **32**: p. 130-131.
70. Tonetti, M.S., H. Greenwell, and K.S. Kornman, *Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition*. Journal of periodontology, 2018. **89**: p. S159-S172.
71. Caton, J.G., et al., *A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification*. 2018, Wiley Online Library. p. S1-S8.
72. Morelli, T., C.S. Agler, and K. Divaris, *Genomics of periodontal disease and tooth morbidity*. Periodontology 2000, 2020. **82**(1): p. 143-156.
73. Kassebaum, N., et al., *Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression*. Journal of dental research, 2014. **93**(11): p. 1045-1053.

74. Baehni, P., M. Tonetti, and G.o.t.E.W.o. Periodontology, *Conclusions and consensus statements on periodontal health, policy and education in Europe: a call for action—consensus view 1: Consensus report of the 1st European Workshop on Periodontal Education*. European Journal of Dental Education, 2010. **14**: p. 2-3.
75. Tonetti, M.S., et al., *Principles in prevention of periodontal diseases: consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases*. Journal of clinical periodontology, 2015. **42**: p. S5-S11.
76. Eichner, K., *Über eine Gruppeneinteilung der Lunkengebisse für die Prothetic*. Dtsch. Zahnärztl. Z, 1955. **10**: p. 1831-1834.
77. Eke, P.I., et al., *Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010*. Journal of dental research, 2012. **91**(10): p. 914-920.
78. Eke, P.I., et al., *Update on prevalence of periodontitis in adults in the United States: NHANES 2009 to 2012*. Journal of periodontology, 2015. **86**(5): p. 611-622.
79. Nichols, E., et al., *Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. The Lancet Public Health, 2022. **7**(2): p. e105-e125.
80. Reynolds, M.A., *Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease*. Periodontology 2000, 2014. **64**(1): p. 7-19.
81. Shin, H.S., et al., *Periodontitis is associated with cognitive impairment in elderly Koreans: results from the Yangpyeong cohort study*. Journal of the American Geriatrics Society, 2016. **64**(1): p. 162-167.
82. Kaye, E.K., et al., *Tooth loss and periodontal disease predict poor cognitive function in older men*. Journal of the American Geriatrics Society, 2010. **58**(4): p. 713-718.
83. Ide, M., et al., *Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease*. PloS one, 2016. **11**(3): p. e0151081.
84. Hujoel, P., et al., *The dentogingival epithelial surface area revisited*. Journal of periodontal research, 2001. **36**(1): p. 48-55.
85. Kornman, K.S., R.C. Page, and M.S. Tonetti, *The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players*. Periodontology 2000, 1997. **14**(1): p. 33-53.
86. Kamer, A.R., et al., *Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases*. Alzheimer's & Dementia, 2008. **4**(4): p. 242-250.
87. Gurav, A.N., *Alzheimer's disease and periodontitis-an elusive link*. Revista da Associação Médica Brasileira, 2014. **60**: p. 173-180.
88. Loos, B.G., *Systemic markers of inflammation in periodontitis*. Journal of periodontology, 2005. **76**: p. 2106-2115.
89. Bansal, T., D. Dhruvakumar, and A. Pandey, *Comparative evaluation of C-reactive protein in peripheral blood of patients with healthy gingiva, gingivitis and chronic periodontitis: A clinical and particle-enhanced turbidimetric immuno-analysis*. Journal of Indian Society of Periodontology, 2014. **18**(6): p. 739.
90. Olsen, I. and S.K. Singhrao, *Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease?* Journal of oral microbiology, 2015. **7**(1): p. 29143.
91. Riviere, G.R., K. Riviere, and K. Smith, *Molecular and immunological evidence of oral Treponema in the human brain and their association with*

- Alzheimer's disease*. Oral microbiology and immunology, 2002. **17**(2): p. 113-118.
92. Ryder, M.I., *Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies*. Journal of periodontology, 2020. **91**: p. S45-S49.
 93. Abbayya, K., et al., *Association between periodontitis and Alzheimer's disease*. North American Journal of Medical Sciences, 2015. **7**(6): p. 241.
 94. Fang, W.-l., et al., *Tooth loss as a risk factor for dementia: systematic review and meta-analysis of 21 observational studies*. BMC psychiatry, 2018. **18**(1): p. 1-11.
 95. Stein, P.S., et al., *Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun study*. The Journal of the American Dental Association, 2007. **138**(10): p. 1314-1322.
 96. Saito, Y., et al., *Cognitive function and number of teeth in a community-dwelling population in Japan*. Annals of General Psychiatry, 2013. **12**(1): p. 1-6.
 97. Arendt, T., et al., *Early neurone loss in Alzheimer's disease: cortical or subcortical?* Acta neuropathologica communications, 2015. **3**(1): p. 1-11.
 98. Henke, K., *A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness*. Nature Reviews Neuroscience, 2010. **11**(7): p. 523-532.
 99. Krishnamoorthy, G., A.I. Narayana, and D. Balkrishnan, *Mastication as a tool to prevent cognitive dysfunctions*. Japanese Dental Science Review, 2018. **54**(4): p. 169-173.
 100. Onozuka, M., et al., *Mapping brain region activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study*. Journal of Dental Research, 2002. **81**(11): p. 743-746.
 101. Güngen, C., et al., *Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tan›s›nda geçerlik ve güvenilirliği*. Türk Psikiyatri Dergisi, 2002. **13**(4): p. 273-281.
 102. Molloy, D.W. and T.I. Standish, *A guide to the standardized Mini-Mental State Examination*. International psychogeriatrics, 1997. **9**(S1): p. 87-94.
 103. Takayama, Y., et al., *Comparison of occlusal condition and prevalence of bone change in the condyle of patients with and without temporomandibular disorders*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2008. **105**(1): p. 104-112.
 104. Gil-Montoya, J.A., et al., *Is periodontitis a risk factor for cognitive impairment and dementia? A case-control study*. Journal of periodontology, 2015. **86**(2): p. 244-253.
 105. Martande, S.S., et al., *Periodontal health condition in patients with Alzheimer's disease*. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®, 2014. **29**(6): p. 498-502.
 106. Marruganti, C., et al., *Periodontitis and low cognitive performance: A population-based study*. Journal of clinical periodontology.
 107. Iwasaki, M., et al., *Longitudinal relationship of severe periodontitis with cognitive decline in older Japanese*. Journal of periodontal research, 2016. **51**(5): p. 681-688.
 108. *İstatistiklerle Yaşlılar*, 2021. March 18, 2022; Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=İstatistiklerle-Yaslılar-2021-45636>.
 109. Hughes, C.P., et al., *A new clinical scale for the staging of dementia*. The British journal of psychiatry, 1982. **140**(6): p. 566-572.

110. Gurvit, H., et al., *The prevalence of dementia in an urban Turkish population*. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®, 2008. **23**(1): p. 67-76.
111. James, B.D., et al., *Dementia from Alzheimer disease and mixed pathologies in the oldest old*. Jama, 2012. **307**(17): p. 1798-1800.
112. Petersen, R.C. and S. Negash, *Mild cognitive impairment: an overview*. CNS spectrums, 2008. **13**(1): p. 45-53.
113. Kennedy, R.E., et al., *Using baseline cognitive severity for enriching Alzheimer's disease clinical trials: How does Mini-Mental State Examination predict rate of change?* Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, 2015. **1**(1): p. 46-52.
114. Miura, H., et al., *Relationship between cognitive function and mastication in elderly females*. Journal of oral rehabilitation, 2003. **30**(8): p. 808-811.
115. de Paula Miranda, L., et al., *Cognitive impairment, the Mini-Mental State Examination and socio-demographic and dental variables in the elderly in Brazil*. Gerodontology, 2012. **29**(2): p. e34-e40.
116. Syrjälä, A.M.H., et al., *Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older*. Gerodontology, 2012. **29**(1): p. 36-42.
117. D'Alessandro, G., et al., *Oral Health Status in Alzheimer's Disease Patients: A Descriptive Study in an Italian Population*. The journal of contemporary dental practice, 2018. **19**(5): p. 483-489.
118. Hildebrandt, G.H., et al., *Functional units, chewing, swallowing, and food avoidance among the elderly*. The Journal of prosthetic dentistry, 1997. **77**(6): p. 588-595.
119. D'Aiuto, F., et al., *Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers*. Journal of dental research, 2004. **83**(2): p. 156-160.
120. de Souza, A.B., et al., *Short-term changes on C-reactive protein (CRP) levels after non-surgical periodontal treatment in systemically healthy individuals*. Clinical oral investigations, 2017. **21**(1): p. 477-484.
121. De Ferranti, S. and N. Rifai, *C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions*. Clinica Chimica Acta, 2002. **317**(1-2): p. 1-15.
122. Machado, V., et al., *Serum C-reactive protein and periodontitis: a systematic review and meta-analysis*. Frontiers in immunology, 2021: p. 3054.
123. Salvi, G.E. and N.P. Lang, *Host response modulation in the management of periodontal diseases*. Journal of clinical periodontology, 2005. **32**: p. 108-129.
124. Pejcic, A., L. Kesic, and J. Milasin, *C-reactive protein as a systemic marker of inflammation in periodontitis*. European journal of clinical microbiology & infectious diseases, 2011. **30**(3): p. 407-414.
125. Kanaparthi, A., R. Kanaparthi, and N. Niranjan, *Evaluation of serum C-reactive protein levels in subjects with aggressive and chronic periodontitis and comparison with healthy controls*. Dental research journal, 2012. **9**(3): p. 261.
126. Dziedzic, A., *Is Periodontitis Associated with Age-Related Cognitive Impairment? The Systematic Review, Confounders Assessment and Meta-Analysis of Clinical Studies*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(23): p. 15320.

EKLER

EK A: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

EK B: Çalışma İzin Belgesi-Nöroloji Anabilim Dalı

EK C: Çalışma İzin Belgesi-Periodontoloji Anabilim Dalı

EK D: Etik Kurul Onayı

EK E: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği

EK F: Standardize Mini Mental Test

EK G: Periodontal Kayıt Formu

EK A: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

 BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ 1947	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	Doküman Kodu: ÜNV-GOAEK-FRM-002	Yayın Tarihi: 17.09.2019	Revizyon No: 01	Revizyon Tarihi: 19.02.2020
Sayfa 1 / 3				

ÇALIŞMANIN ADI: Periodontal Sağlık Durumunun Alzheimer Hastalığı ile İlişkisinin İncelenmesi

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı vererseniz, **Çalışmaya Katılma Onayı Formu**'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir. Araştırmada kullanılacak tüm malzemeler ve yapılabilecek tüm harcamalar araştırmacı tarafından karşılanacaktır.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI

- **Araştırmanın amacı,**

Alzheimer hastalığı, merkezi sinir sisteminin geniş alanlarını etkileyen ilerleyici nöronal hasara sebep olan bir hastalıktır. Dişeti hastalığı, dişleri çevreleyen ve destekleyen kemiğe kadar ilerleyebilecek dişeti iltihabıdır. Bu çalışmanın amacı olası Alzheimer hastalığı tanısı almış bireylerde dişeti hastalığının durumu ile demansın ilerleme hızı arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

- **Çalışmaya kaç kişinin alınmasının planlandığı ve nerede yapılacağı (tek ya da çok merkezli ise belirtilmelidir)**

Çalışmamıza olası Alzheimer hastalığı tanısı almış 123 gönüllünün katılımı planlanmaktadır. Çalışmamızın Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğinde ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğinde yapılması planlanmaktadır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ

- Çalışmamızda Nöroloji Polikliniğinde gönüllünün bilişsel durumunu değerlendirme amacıyla Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) (Mini- Mental State Exam)' nin yapılması planlanmaktadır.
- Çalışmamızda Nöroloji Polikliniğinde gönüllünün Klinik Demans Değerlendirme (CDR)' sinin yapılıp Klinik Demans Değerlendirme Ölçeğine göre demansın evresinin belirlenmesi planlanmaktadır.
- Çalışmamızda gönüllülerde dişeti muayenesi yapılması amaçlı ve dişeti hastalığını teşhis amaçlı kullanılan üzerinde milimetrik çizgileri olan periodontal sond denilen el aletinin kullanımı planlanmaktadır.
- Çalışmamızda Periodontoloji Kliniğinde gönüllülerin klinik ve radyografik (panoramik röntgen çekilmesi) olarak muayeneden geçirilmesi planlanmaktadır ve hastaların dişeti muayenesinin yapılması planlanmaktadır.
- Çalışmamızda Periodontoloji Kliniğinde dişeti hastalığını teşhis etme amacıyla yapılacak olan ölçümler periodontal sond denilen üzerinde milimetrik çizgileri olan özel bir el aleti ile yapılacaktır.
- Çalışmamızda Periodontoloji Kliniğinde her gönüllüden Dişeti Kanama İndeksi (SKI) alınması planlanmaktadır. Bu indekste diş ile dişeti arasında meydana gelen cep hafifçe sondalanır. Bu indekste hafif sondalama ile oluşan kanama dişeti enflamasyonunun ilk kriteri olarak kabul edilmektedir.

 BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	Doküman Kodu: ÜNV-GOAEK-FRM-002	Yayın Tarihi: 17.09.2019	Revizyon No: 01	Revizyon Tarihi: 19.02.2020
Sayfa 1 / 3				

- Çalışmamızda Periodontoloji Kliniğinde her gönüllünün ağızındaki her bir dişte; diş ile dişeti arasında meydana gelen ceplerin derinliğinin periodontal sond aracılığıyla ölçümünün yapılması planlanmaktadır. Cep derinliği ölçümleri; periodontal sond dişin uzun eksenine paralel tutularak kök yüzeyinden temas kaybedilmeksizin direnç hissedilen noktaya kadar ilerletilerek cep dışına çıkılmaksızın okunup kaydedilir.
- Çalışmamızda Periodontoloji Kliniğinde dişeti muayenesi sırasında çok köklü dişlerde kökler arasında konumlanan bölgenin bu bölge için özel olarak tasarlanmış ucu kıvrımlı bir alet ile muayane edilip lezyon varlığının ve derecesinin tespit edilmesi planlanmaktadır.

ÇALIŞMADA YER ALMAMIN YARARLARI NELERDİR?

Dişeti hastalıkları, dişin etrafında bulunan ve diş destekleyen dokuları etkileyen iltihabi hastalıklardır. Dişi destekleyen yapılar; dişeti, çene kemiği, diş kökü ve diş kökünü çene kemiğine bağlayan liflerdir. Düzenli ve yeterli şekilde ağız bakımı yapmayan bireylerde, dişlerin üzerinde biriken mikroorganizmaların sadece dişetini etkilediği duruma 'gingivitis' denir. Gingivitisin belirtileri, kırmızı, şiş, parlak, yumuşak kıvamlı ve kolay kanayan dişetidir. Hastalığın daha da ilerleyerek dişeti ile birlikte çene kemiği ve diğer destek dokuların da etkilendiği, iltihabın yayıldığı duruma 'periodontitis' denir. Periodontitisin belirtileri, dişetinde kanama, kırmızmsı-morumsu renk değişikliği, dişlerde yer değiştirme, aralanma, uzama ve sallanma, dişeti çekilmesi, dişeti büyümesi, dişetinde apse oluşumu, diş köklerinde hassasiyet ve kötü ağız kokusudur. Dişeti hastalıkları genellikle ağrısızdır ancak apse oluşumuyla birlikte ağrı görülebilir.

Dişeti hastalığı çok nedenli, kompleks, kronik enflamatuar bir hastalıktır. Vücutta kronik bir enflamasyon ve enfeksiyon varlığı beyindeki enflamatuar durumu değiştirebilir ve Alzheimer hastalığının başlangıcını ve ilerlemesini hızlandırabilir.

Çalışmamızda Alzheimer hastalığında dişeti sağlığının önemini vurgulayarak Alzheimerlı bireylerde erken evrelerden itibaren ağız hijyeni açısından bir farkındalık oluşturma Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlatabileceğini göstermektedir.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMALI MIYIM?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

 BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	Doküman Kodu: ÜNV-GOAEK-FRM-002	Yayın Tarihi: 17.09.2019	Revizyon No: 01	Revizyon Tarihi: 19.02.2020

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER:

ADI : Kübra KARADURAN

GÖREVİ: Uzmanlık Öğrencisi Diş Hekimi

TELEFON :

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını bana teslim etmiştir.

Gönüllü Adı Soyadı		Tarih ve İmza	
Telefon			

Vasi (var ise) Adı Soyadı		Tarih ve İmza	
Telefon			

Görüşme Tanığı Adı Soyadı		Tarih ve İmza	
Telefon			

Araştırmacı Adı Soyadı		Tarih ve İmza	
Telefon			

Araştırmacı Adı Soyadı		Tarih ve İmza	
Telefon			

EK B: ÇALIŞMA İZİN BELGESİ

Evrak Tarih ve Sayısı: 01.10.2021-34329



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Sayı : E-97706721-051.99-34329
Konu : Etik Kurul-Uz. Dr. Ahmet AYDOĞDU

01.10.2021

İLGİLİ MAKAMA

İlgi : Uz. Dr. Ahmet AYDOĞDU'nun, 30.09.2021 tarihli dilekçesi.

Uz. Dr. Ahmet AYDOĞDU'nun ilgi dilekçesi gereğince, "Periodontal Sağlık Durumunun Alzheimer Hastalığı İle İlişkisinin İncelenmesi" isimli çalışmayı Hastanemizde uygulama istemi Etik Kurul onayı ile beraber başvurması halinde Başhekimliğimizce uygun bulunmuştur.
Gereğini bilgilerinize arz ve rica ederim.

Prof.Dr. İbrahim Arif KOYTAK
Başhekim

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSC45UBPK3 Pin Kodu :34562 Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSC45UBPK3&eS=34329>
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Fatih /
İstanbul
Telefon No:0 (212) 453 17 00 - 4949 Faks No:0 (212) 453 18 79
e-Posta:info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi:www.bezmialemhastanesi.com
Bilgi için: Esmâ AKÇAKAYA
Unvan: Evrak Sorumlusu
Telefon No: (0212) 4531700-1585



EK C: ÇALIŞMA İZİN BELGESİ

 BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU İZİN BAŞVURU FORMU			
	Doküman Kodu: ÜNV-GOAEK-FRM-004	Yayın Tarihi: 17.09.2019	Revizyon No: 00	Revizyon Tarihi:/../.....

30.09.2021

İLGİLİ ETİK KURULU BAŞKANLIĞI'NA

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde faaliyet göstermekteyiz. Uzm. Diş Hek. Ahmet AYDOĞDU'nun sorumlu araştırmacısı olduğu, Dt. Kübra KARADURAN'ın yürütücülüğünde, *“Periodontal Sağlık Durumunun Alzheimer Hastalığı İle İlişkisinin İncelenmesi”* adlı bilimsel çalışması için gerekli verilerin toplanması ve tanıma uygun hasta / sağlıklı kontrol gruplarının hem sözlü hem de fonksiyonel değerlendirmelerin yapılabilmesi için hastanemiz mesul müdürlüğünden izin talep etmiştir. Hastane Mesul Müdürlüğümüz tarafından çalışmanın içeriği ve yöntemine ilişkin bilgiler, bu izin sonrasında alınacak etik kurul kararının, çalışma dosyasının ve aydınlatılmış hasta onam formlarının tarafımıza ulaştırılması şartı ile çalışmanın hastanemizde yapılmasına müsaade edilmiştir.

Gereğini bilgilerinize rica ederiz.

EK D: ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 02.03.2022-53272



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Teknoloji Transfer Ofisi
Etik Kurullar Birimi

Sayı : E-54022451-050.05.04-53272
Konu : Etik Kurul Kararı - Ahmet AYDOĞDU

02.03.2022

Sayın Uzm. Diş Hekimi Ahmet AYDOĞDU
Ağız ve Diş Sağlığı Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü - Uzman Diş Hekimi

2022/54 numaralı "Periodontal Sağlık Durumunun Alzheimer Hastalığı ile İlişkisinin İncelenmesi" başlıklı başvurunuz Üniversitemiz Etik Kurullar Birimi'nin 22.02.2022 tarihli, 04 sayılı Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında değerlendirilmiş olup, mevcudun oy birliğiyle onaylanmasına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz/rica ederim.

Prof.Dr. İsmail MERAL
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSC48KPTK3 Pin Kodu :63272 Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd7eK-5394&eD=BSC48KPTK3&eS-53272>
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi)
Fatih/İstanbul Bilgi için: Güzde ASLANBAY
Telefon No:0 (212) 523 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 36 Unvan: Uzman
e-Posta:info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi:www.bezmialem.edu.tr



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK D: KLİNİK DEMANS DERECELNDİRME ÖLÇEĞİ

Subject Initials _____

KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME (CDR)

KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME (CDR):	0	0.5	1	2	3
---	---	-----	---	---	---

	Bozukluk				
	Yok 0	Şüpheli 0.5	Hafif 1	Orta 2	Ciddi 3
Bellek	Bellek kaybı yok ya da hafif, belirsiz unutkanlık	Hafif aşikar unutkanlık; olayların kısmen hatırlanabilmesi; "selim" unutkanlık	Orta derecede unutkanlık; yakın dönem olayları için daha belirgin; unutkanlık günlük faaliyetleri engelliyor	Ciddi unutkanlık; yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyal kalmış; yeni materyal hızla kayboluyor	Ciddi unutkanlık; Yalnızca parçalar kalır
Oryantasyon	Tümüyle oryante	Zaman ilişkilerindeki hafif güçlük dışında tümüyle oryante	Zaman ilişkilerinde orta derecede güçlük; muayene yerini tanıyor; fakat dışarıda coğrafi dezoryantasyonu olabilir	Zamanla ilişkilerinde ciddi güçlük; genellikle zamana, sıklıkla da mekana dezoryante	Yalnızca kişilere oryante
Yargılama & Sorun çözme	Gündelik sorunları çözüyor ve işe ve paraya ilişkin işlerin iyi bir şekilde üstesinden geliyor; geçmiş performansı ile ilişkili yargılamalar iyi	Sorunları çözmede, benzerliklerde ve farklılıklarda hafif bozukluk	Sorunları ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları kavramada orta düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle korunmuştur	Sorunları ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları kavramada ciddi düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle bozuk	Yargılama yapamıyor ve sorun çözemiyor
Ev Dışı Faaliyetler	İşte, alışverişte, gönüllü ve sosyal gruplarda her zamanki düzeyde bağımsız işlevsellik	Bu faaliyetlerde hafif bozulma	Bu faaliyetlerin bir kısmını halen sürdürse de bağımsız işlev göremiyor; yüzeysel bir bakışla normal görünüyor	Evin dışında bağımsız işlevini tümüyle yitirmiş Aile evinin dışındaki faaliyetlere götürülebilecek kadar iyi görünüyor	
Ev ve Hobiler	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgiler iyi korunmuş	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgilerde hafif bozulma	Evdeki işlevlerde hafif fakat aşikar bozukluk; güç ev işleri, daha karmaşık hobiler ve ilgiler terkedilmiş	Yalnızca basit ev işleri devam ediyor; ilgiler son derece sınırlı, zayıf biçimde sürüyor	Evde önemli bir işlevi yok
Kişisel Bakım	Kendine bakımda tam yeterlik		Gayrete getirilmesi gerekiyor	Elbise giyme, hijyen, kişisel eşyaların bakımı için yardıma ihtiyaç duyuyor	Kişisel bakım için çok fazla yardıma ihtiyaç duyuyor; sık idrar ve dışkı kaçırıyor

EK E: STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Ad Soyad:
Eğitim (yıl):
T. Puan:

Tarih:
Meslek:

Yaş:
Aktif El:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz..... ()
Hangi mevsimdeyiz ()
Hangi aydayız ()
Bu gün ayın kaççı ()
Hangi gündeiz ()

Hangi ülkede yaşıyoruz ()
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()
Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()
Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız ()

KAYIT HAFİZASI (Toplam puan 3)

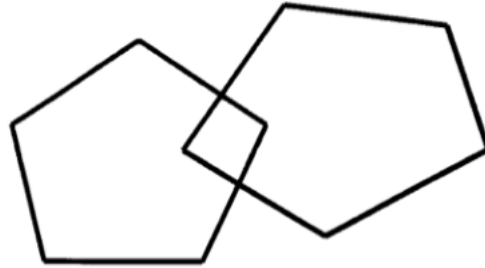
Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise)..... ()

LİSAN (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar
edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ()
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi
yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere
bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ()
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ()
e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ()
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ()



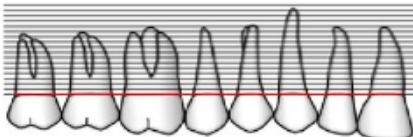
EK G: PERİODONTAL KAYIT FORMU

 BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL	PERİODONTAL KAYIT FORMU					
Doküman Kodu: DİŞ.HB.FR.14		Yayın Tarihi: 09.02.2022		Revizyon No:00	Revizyon Tarihi: -	Sayfa 1 / 2

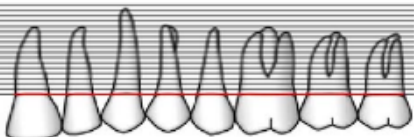
barkod

☐ İlk Muayene
 ☐ Tekrar Değerlendirme

	18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28
Mobilite																	
Implant																	
Furkasyon																	
Sondalamada Kanama																	
Plak																	
Dişeti Çekilmesi																	
Sondalama Derinliği																	



Bukkal

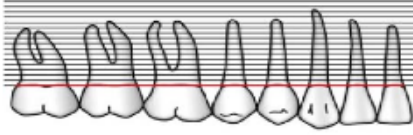


Palatinal

	18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28
Dişeti Çekilmesi																	
Sondalama Derinliği																	
Plak																	
Sondalamada Kanama																	
Furkasyon																	
Not																	

Ortalama sondalama derinliği = . mm
Ortalama ataçman seviyesi = . mm
% P1%
% Sondalamada kanama

	18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28
Not																	
Furkasyon																	
Sondalamada Kanama																	
Plak																	
Dişeti Çekilmesi																	
Sondalama Derinliği																	



Lingual



Bukkal

	18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28
Dişeti Çekilmesi																	
Sondalama Derinliği																	
Plak																	
Sondalamada Kanama																	
Furkasyon																	
Implant																	
Mobilite																	

4847464544434241
3132333435363738

TEŞHİS
 RADYOGRAFİK BULGU

Vertikal Kemik Kaybı: _____
 Horizontal Kemik Kaybı: _____

TARİH: _____
 UYGULANAN TEDAVİ: _____
 ONAY İMZASI: _____