



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**PERİODONTİTİS VE PARKİNSON HASTALIĞI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN MİKROBİYAL AÇIDAN İNCELENMESİ**

EKİN YAY

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. HİLAL TOYGAR

İSTANBUL-2023

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Doktora
Anabilim Dalı : Periodontoloji
Öğrenci : Ekin YAY
Tez Başlığı : Periodontitis ve Parkinson Hastalığı Arasındaki İlişkinin
Mikrobiyal Açıdan İncelenmesi
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Unkapanı Yerleşkesi
Sınav Tarihi :
Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Hilal Toygar	İstanbul Medipol Üniversitesi	
Sınav Jüri Üyeleri		

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun/..... tarih ve
......./.....-..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Neslin Emekli
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

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

Ekin YAY

TEŞEKKÜR

Lisans ve doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşmayı esirgemeyen, koruyucu tavrı ile desteğini her zaman hissettiğim, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Hilal Toygar'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Değerli görüşleri ile bakış açımı genişleten, tecrübeleri ile yol gösterici olan, büyük sabırla bana her koşulda yardım eden, bir eğitmen ve abla olarak hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Nur Balcı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmamı ortak yürütmekten gurur duyduğum, güler yüzlü tavrı ve bilgileri ile desteğini eksik etmeyen Doç. Dr. Ali Zırh'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Forsyth Enstitüsü'nde çalışmama imkân sağlayan, bilgi ve önerileriyle çok farklı bakış açıları kazanmamı sağlayan, kendisi ile çalışmaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Alpdoğan Kantarcı'ya en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Eşsiz bilgi ve deneyimi ile desteğini esirgemeyen, değerli bilim insanı Prof. Dr. Bruce Paster'a samimiyeti ve yol gösterici fikirleri için teşekkürlerimi sunuyorum.

Çok değerli meslektaşım, doktora sürecime neşe katan, iyi ve kötü günlerimi paylaştığım, tezimin her aşamasında çok büyük katkısı ve emeği olan sevgili dostum Melis Yılmaz'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Deney çalışmalarımda her türlü bilgi ve desteğini seve seve paylaşan Michele Patel ve yardımlarını eksik etmeyen Carla Alvarez, Eduardo Oliveira, Nazlı İdil Kaçamak, Afsah Dean ve sevgili Forsyth arkadaşlarım Subbiah Yoganathan, Natcha Mahatumarat, Joe Wu'ya en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Bu güzel deneyimi sizlerle paylaşmak çok keyifliydi.

Ellerinden gelen her türlü yardımı yaparak yükümü hafifletip örneklerimizin korunmasında destek sağlayan kıymetli dental asistanlarımız, ekip arkadaşlarım Emine Nur Kazel, Esnanur Masat ve Asuman Sena Köse'ye teşekkürlerimi sunuyorum.

Doktora eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini üzerimden eksik etmeyen, her zaman benim için en iyisini düşünen, bugünlere gelmemdeki en büyük yardımcılarımdır annem, babam ve sevgili kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU.....	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
RESİMLER LİSTESİ.....	xi
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1 Periodontal Hastalık	5
4.1.1 Periodontal hastalık tanımı.....	5
4.1.2 Periodontal hastalık sınıflaması	5
4.1.3 Periodontal hastalığın sistemik hastalıklarla ilişkisi	7
4.1.4 Periodontal hastalık patogenezi.....	7
4.2 Parkinson Hastalığı	12
4.2.1 Parkinson hastalığı bulguları.....	12
4.2.2 Parkinson hastalığı patogenezi	13
4.2.3 Parkinson hastalığı ve mikrobiyota.....	13
4.3 Periodontitis ve Parkinson Hastalığı	15
4.4 Periodontitis ve Parkinson Hastalığı Mikrobiyal İlişkisi	17
5. MATERYAL VE METOD.....	19
5.1 Çalışma Grupları ve Etik İlkeler	19
5.2 Dahil Edilme-Edilmeme Kriterleri.....	20
5.3 Sosyodemografik Veriler ve Anket Formu	23
5.4 Klinik Periodontal Veriler.....	23
5.4.1 Sondalama Derinliği (SD).....	24
5.4.2 Sondalamada Kanama İndeksi (SKİ).....	25

5.4.3	Dışeti Çekilmesi (DÇ).....	25
5.4.4	Klinik Ataçman Seviyesi (KAS).....	25
5.4.5	Plak İndeksi (Pİ).....	25
5.5	Plak Örneklerinin Toplanması	26
5.6	Mikrobiyolojik Değerlendirme	26
5.6.1	Örneklerin pozitif yüklü membran üzerine yerleştirilmesi	26
5.6.2	Pre-hibridizasyon ve hibridizasyon.....	27
5.6.3	Yıkama	28
5.6.4	Sinyal ölçümleri	30
5.7	İstatistiksel Analiz.....	32
6.	BULGULAR	33
6.1	Sosyodemografik ve Klinik Periodontal Veriler.....	33
6.2	Parkinson Hastalarının İlaç Kullanım Verileri.....	36
6.3	Sığ-Derin Cepler ve Tüm Bölgeler için Klinik Veriler.....	37
6.4	Subgingival Mikrobiyal Analizler	41
7.	TARTIŞMA	56
8.	SONUÇ	64
9.	KAYNAKLAR	65
10.	EKLER	78
10.1	Gönüllü Olur Formları	78
11.	ETİK KURUL ONAYI	80
12.	ÖZGEÇMİŞ	83

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

cm	:santimetre
CXCR4	:C-X-C kemokin reseptörü tip 4
dk	:dakika
DNA	:Deoksiribo nükleik asit
IL	:İnterlökin
K	:Sağlıklı Kontrol
KAK	:Klinik Ataçman Kaybı
KAS	:Klinik Ataçman Seviyesi
KBB	:Kan Beyin Bariyeri
mm	:Milimetre
ng	:nanogram
Ort	:Ortalama
P	:Periodontitis
PAH	:Parkinson hastalığı
PH	:Periodontal hastalık
pH	:potansiyel Hidrojen
Pİ	:Plak indeksi
SD	:Sondalama Derinliği
SKİ	:Sondalamada Kanama İndeksi
TLR	:Toll-benzeri Reseptör
TNF	:Tümör Nekroz Faktörü
µl	:mikrolitre

<i>A. actinomycetemcomitans</i>	: <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
<i>A. gerencseriae</i>	: <i>Actinomyces gerencseriae</i>
<i>A. israelii</i>	: <i>Actinomyces israelii</i>
<i>A. naeslundii</i>	: <i>Actinomyces naeslundii</i>
<i>A. odontolyticus</i>	: <i>Actinomyces odontolyticus</i>
<i>A. oris</i>	: <i>Actinomyces oris</i>
<i>C. concisus</i>	: <i>Campylobacter concisus</i>
<i>C. gingivalis</i>	: <i>Capnocytophaga gingivalis</i>

<i>C. gracilis</i>	: <i>Campylobacter gracilis</i>
<i>C. ochracea</i>	: <i>Capnocytophaga ochracea</i>
<i>C. rectus</i>	: <i>Campylobacter rectus</i>
<i>C. showae</i>	: <i>Campylobacter showae</i>
<i>C. sputigena</i>	: <i>Capnocytophaga sputigena</i>
<i>E. corrodens</i>	: <i>Eikenella corrodens</i>
<i>E. nodatum</i>	: <i>Eubacterium nodatum</i>
<i>E. saburreum</i>	: <i>Eubacterium saburreum</i>
<i>F. nucleatum</i> ss <i>nucleatum</i>	: <i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i>
<i>F. nucleatum</i> ss <i>polymorphum</i>	: <i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>polymorphum</i>
<i>F. nucleatum</i> ss <i>vincentii</i>	: <i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>vincentii</i>
<i>F. periodonticum</i>	: <i>Fusobacterium periodonticum</i>
<i>G. morbillorum</i>	: <i>Gemella morbillorum</i>
<i>L. buccalis</i>	: <i>Leptotrichia buccalis</i>
<i>N. mucosa</i>	: <i>Neisseria mucosa</i>
<i>P. gingivalis</i>	: <i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>P. intermedia</i>	: <i>Prevotella intermedia</i>
<i>P. melaninogenica</i>	: <i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>P. micra</i>	: <i>Parvimonas micra</i>
<i>P. nigrescens</i>	: <i>Prevotella nigrescens</i>
<i>S. anginosus</i>	: <i>Streptococcus anginosus</i>
<i>S. constellatus</i>	: <i>Streptococcus constellatus</i>
<i>S. gordonii</i>	: <i>Streptococcus gordonii</i>
<i>S. intermedius</i>	: <i>Streptococcus intermedius</i>
<i>S. mitis</i>	: <i>Streptococcus mitis</i>
<i>S. mutans</i>	: <i>Streptococcus mutans</i>
<i>S. oralis</i>	: <i>Streptococcus oralis</i>
<i>S. sanguinis</i>	: <i>Streptococcus sanguinis</i>
<i>T. forsythia</i>	: <i>Tannerella forsythia</i>
<i>V. parvula</i>	: <i>Veillonella parvula</i>

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1.1: 2017 periodontal ve peri-implant hastalık ve durumlar sınıflamasına göre evreleme kriterleri.	6
Tablo 4.1.2: 2017 periodontal ve peri-implant hastalık ve durumlar sınıflamasına göre dereceleme kriterleri.....	6
Tablo 6.1.1 : Kontrol, periodontitis ve Parkinson-periodontitis gruplarının demografik ve klinik sonuçları.	35
Tablo 6.1.2 : Kontrol, periodontitis ve Parkinson-periodontitis gruplarındaki hastaların ağız hijyeni alışkanlıklarını araştıran anket sonuçlarının dağılımları.	36
Tablo 6.2 : Parkinson hastaları tarafından kullanılan ilaçların dahil olduğu kategori, aktif bileşeni ve ilaçları kullanan hasta sayıları	37
Tablo 6.3.1 : Plak örneklerinin alındığı sığ ceplerin klinik verileri.	38
Tablo 6.3.2 : Plak örneklerinin alındığı derin ceplerin klinik verileri.	39
Tablo 6.3.3 : Plak örneklerinin alındığı tüm bölgelerin klinik verileri.	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1.1: Periodontitiste görülen simbiyozdan disbiyozu geçiş aşamaları.	8
Şekil 4.1.2: Mikrobiyal kompleksler içerisindeki türlerin ve mikrobiyal komplekslerin ilişkisinin şematik gösterimi.	10
Şekil 4.2: Periodontitisin nöroenflamasyona sebep olabileceği olası mekanizmalar.	16
Şekil 5.2.1: Kontrol ve periodontitis grubunun çalışmaya dahil edilme akışı şeması 21	21
Şekil 5.2.2: Periodontitis-Parkinson hastalığı grubunun çalışmaya dahil edilme akışı şeması.	22
Şekil 5.3: Sosyodemografik veriler, ağız hijyeni alışkanlıkları ve ilaç kullanımını içeren anket formu.	23
Şekil 5.4 : Periodontal klinik parametrelerin kaydedilmesi için kullanılan periodontal indeks formu 24	24
Şekil 5.6.1 : Mini-Slot ve Miniblotter aletleri.	27
Şekil 5.6.2 : DNA-DNA hibridizasyon aşaması.	28
Şekil 5.6.3 : 28 adet plak örneğinin içeriğindeki 40 bakteri türünün tespit edilmesi için kullanılan checkerboard DNA-DNA hibridizasyon örneği.	31
Şekil 6.4.1 : Tüm bölgelerden alınan örneklerin 40 bakteri açısından gruplar arasında karşılaştırılması.	44
Şekil 6.4.2 : Tüm bölgelerden alınan plak örneklerinin seçilen 12 adet bakteri özelinde sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması.	46
Şekil 6.4.3 : Derin ceplerden elde edilen mikrobiyolojik analiz sonuçları.	48
Şekil 6.4.4 : Derin ceplerden alınan plak örneklerinin, seçilen 11 bakteri açısından sonuçlarını gösteren grafikler.	49
Şekil 6.4.5 : Sığ ceplerden elde edilen mikrobiyolojik analiz sonuçları.	51
Şekil 6.4.6 : Sığ ceplerden elde edilen mikrobiyolojik sonuçlar arasından 11 adet bakterinin sonuçları.	52
Şekil 6.4.7 : Kontrol, periodontitis ve periodontitis-Parkinson hastalığı gruplarındaki hastaların tüm bölgelerdeki subgingival plak örneklerindeki 40 adet bakterinin ortalama değerleri ($\times 10^5$).	53

Şekil 6.4.8 : Kontrol, periodontitis ve periodontitis-Parkinson hastalığı gruplarındaki hastaların derin olan dişeti ceplerinden alınan subgingival plak örneklerindeki 40 adet bakterinin ortalama değerleri ($\times 10^5$). 54

Şekil 6.4.9 : Kontrol, periodontitis ve periodontitis-Parkinson hastalığı gruplarındaki hastaların sığ dişeti ceplerinden alınan subgingival plak örneklerindeki 40 adet bakterinin ortalama değerleri ($\times 10^5$). 55



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Miniblotter cihazındaki fazla sıvının aspire edilmesi 29

Resim 2: Plastik örtü ile kaplanan membranların döndürücü alet üzerinde pre-
hibridizasyon solüsyonu ile yıkanması 29

Resim 3: Döndürücü cihaz üzerinde, içerisinde Atto-Phos sıvısı bulunan solüsyon ile
membranların yıkanması..... 30



1. ÖZET

PERİODONTİTİS VE PARKİNSON HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN MİKROBİYAL AÇIDAN İNCELENMESİ

Periodontal hastalık çok faktörlü patogeneze sahip, diş destek dokularının yıkımı ile karakterize enflamatuvar ve mikrobiyolojik açıdan disbiyotik bir hastalıktır. Klinik olarak tremor, bradikinezi, duruş istikrarsızlığı ve rijidite gibi bulgularla görülen Parkinson hastalığı; dünyada ikinci en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Periodontitis ve Parkinson hastalığı arasındaki ilişkinin mikrobiyolojik açıdan incelendiği çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmamızın amacı, periodontal hastalık patogeneğinde Parkinson hastalığının etkisinin mikrobiyolojik analizler ile incelenmesidir. Periodontal ve sistemik olarak sağlıklı (K) n=20, sistemik olarak sağlıklı periodontitise sahip (P) n=20 ve periodontitisli Parkinson hastalığına sahip grup (P-PAH) n=20 olmak üzere toplam 60 bireyin subgingival plak örnekleri DNA-DNA checkerboard hibridizasyon tekniği ile 40 adet bakteri açısından incelenmiştir. Klinik periodontal parametreler (sondalama derinliği, sondalamada kanama indeksi, dişeti çekilmesi, klinik ataçman seviyesi, plak indeksi) kaydedilmiştir. Bulunan sonuçlar plak örneklerinin alındığı tüm periodontal cepler, sığ cepler ve derin cepler olarak ayrılarak incelenmiştir. *Prevotella nigrescens* bakterisi P-PAH grubunda istatistiksel olarak fark oluşturmayan bir azalma gösterirken, *Streptococcus intermedius* sayılarında derin ceplerde artış gözlenmiştir ($p=0,0042$). P-PAH grubunda sondalamada kanama indeksi istatistiksel olarak anlamlı fark göstererek yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$). *Traponema socranskii* patojeni P ve P-PAH grupları arasında karşılaştırıldığında tüm bölgeler ($p=0,0062$), sığ cepler ($p=0,0316$) ve derin ceplerde ($p=0,0002$) artış göstermiştir. Bu bulgular, Parkinson hastalığının periodontitis seyrini mikrobiyolojik yollar üzerinden etki ederek şiddetlendirdiği görüşünü desteklemektedir. Bu çalışma periodontitis ve Parkinson hastalığı arasındaki ilişkinin aydınlatılmasında yol gösterici özelliğe sahip olabilir.

Anahtar kelimeler: Checkerboard, Mikrobiyota, Parkinson hastalığı, patogeneze, periodontitis

2. ABSTRACT

EVALUATING THE RELATIONSHIP BETWEEN PERIODONTITIS AND PARKINSON'S DISEASE FROM A MICROBIAL PERSPECTIVE

Periodontal disease is an inflammatory and microbiologically dysbiotic condition with a multifactorial origin. The destruction of tooth supporting tissues is a hallmark of periodontal disease. Parkinson's disease is the second most common neuroinflammatory disease; characterized by clinical symptoms such as tremor, bradykinesia, gait instability and rigidity. Few studies have examined the link between Parkinson's disease and periodontitis from a microbiological perspective. Our study's objective is to examine the effect of Parkinson's disease on periodontal disease with microbiological analysis. Subgingival plaque samples from systemically and periodontally healthy control (C) n=20, systemically healthy and periodontitis patients (P) n=20, Parkinson's patients with periodontitis (P-PAD) n=20 were analyzed with the checkerboard DNA-DNA hybridization technique for 40 bacterial species. Clinical periodontal parameters (probing depth, bleeding on probing, gingival recession, clinical attachment level, plaque index) were recorded. The results were analyzed by separating the pockets which the plaque samples were taken by deep, shallow pockets and all sites. *Prevotella nigrescens* showed a decrease in P-PAD group with no statistically significance, while *Streptococcus intermedius* is found to be increasing in deep pockets ($p=0.0042$). Bleeding on probing was higher in P-PAD group with a statistically significance ($p<0,0001$). *Traponema socranskii* in P-PAD group was higher in all sites ($p=0.0062$), deep pockets ($p=0.0002$) and shallow pockets ($p=0.0316$) when compared to periodontitis group. These results are consistent with the idea that Parkinson's disease worsens the progression of periodontitis through altering microbiological pathways. This study might be a starting point for elucidating the connection between periodontitis and Parkinson's disease.

Key Words: Checkerboard, Microbiota, Parkinson's disease, pathogenesis, periodontitis

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodonsiyum olarak isimlendirilen diş çevresi dokular; dişeti, periodontal ligament, sement ve alveolar kemikten oluşmaktadır (1). Periodontal hastalık, gingivitis ve periodontitis olarak tanımlanan hastalık aşamalarından en az birini içermekte ve sonucunda periodonsiyumda hasar meydana gelmektedir. Periodontal hastalığın oluşma sürecinde, diş çevresindeki mikrobiyal dental plak içeriğindeki patojenik mikrofloranın etkisi mevcuttur (2). Gingivitis; dişeti kenarında plak birikimine bağlı gelişen geri döndürülebilir bir durum iken periodontitis, periodonsiyumda yıkıma neden olan bir dizi enflamatuvar durum sonucu oluşan ilerleyici ve kronik bir hastalıktır. Periodontal hastalığın etiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar plak örneklerinin incelenmesi ile derinlik kazanmıştır.

Ağız, sağlık durumunda konak ile uyum içerisinde yaşayan bir mikrofloraya sahiptir. Periodontitise sebep olabilecek bakterilerin ağızdaki yaşam alanı subgingival oluktur. Kök yüzeyleri deskuame olmayan yüzeylere sahiptir ve sert yapısı ile bakterilerin yumuşak ve sert eklentilerinin bu yüzeylere tutunması için elverişlidir. Aynı zamanda dişeti oluğu sıvısı ve tükürük içeriğinin bakteriler için besin kaynağı oluşu bu bölgelerde bakteriyel toplulukların gelişmesi için olanak sağlamaktadır (3). Subgingival plak içeriğindeki patojenlerin konağın bağışıklık yanıtını bozarak lokal ve sistemik bir enflamatuvar yanıt oluşturduğu bilinmektedir. Bu yanıt sonuç olarak periodontal hastalığa yol açmaktadır.

Parkinson hastalığı (PAH), genetik ve çevresel risk faktörlerinin kombine olarak sebep olduğu ilerleyici, nörodejeneratif bir bozukluktur (4). Lewy cisimcikleri olarak adlandırılan, yanlış katlanan alfa-sinüklein moleküllerinden oluşan fibril yumaklarının varlığı bu hastalığın ayırt edici özelliğidir. Hastalığın ilerlemesiyle günlük faaliyetlerin gerçekleştirilmesinde kısıtlılık meydana gelmektedir. Bunun sonucunda bireylerin ağız bakımlarını gerçekleştirmekte zorlanması ile ağız sağlığı tehlikeye girebilmektedir.

Yakın zamanda Parkinson hastalığı patogenezinde mikrobiyotanın etkisine dair araştırmalar ön plana çıkmaya başlamıştır. İncelenen bakteriyel türlerin Parkinson hastalarının bağırsak florasında değişimlere yol açtığı ve bu durumun motor fenotiple ilişkili olduğu bildirilmiştir (5, 6). Bağırsak florasının Parkinson hastalığı patogenezindeki etkisi üzerine ilginin yoğun olmasına karşın ağız mikrobiyotası ile

ilgili çalışmalar sınırlıdır (7-9). Ağız mikrobiyotasındaki değişimlerin diş çürükleri, periodontal hastalık gibi durumların yanı sıra enfektif endokardit, ateroskleroz gibi sistemik hastalıklar ve glukom ve Alzheimer hastalığı gibi çok faktörlü nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (10). Bu hastalıkların çoğunluğunun periodontitisle olan ilişkisi kronik enflamatuvar yük ve sistemik bakteriyel yayılım ile kurulmaktadır (11).

Periodontal hastalık, subgingival mikrofloradaki bakterilerin yarattığı enflamasyonun konak yanıtını şiddetlendirmesi ile başlamaktadır. Parkinson hastalığının periodontal hastalık üzerindeki etkisinin mikrobiyolojik açıdan araştırılması için çalışmamızda, subgingival plak örnekleri içeriğindeki çeşitli bakteri türleri incelenmiştir. Subgingival alanlar ağızdaki patojenlerin topluluklar oluşturup hayatta kalması için elverişlidir. Cep derinliklerinin sığ ve derin olarak ayrılıp incelendiği bir çalışmada bu bölgelerdeki floranın değişkenlik gösterdiği ve periodontal hastalık patogenezinde farklı etkileri olabileceği belirtilmiştir (12).

Periodontal olarak sağlıklı ve periodontal hastalığa sahip olan bireylerin diş çevrelerinden elde edilen subgingival plak örneklerinin incelenmesi sonucu, periodontal hastalığın yıkım derecesi ve enflamasyon belirteçleri ile güçlü şekilde ilişkili olan ağız patojenleri tespit edilmiştir. Yazarların bu çalışmasındaki önemli sonuçlardan birisi; *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* ve *Treponema denticola* türlerinin kırmızı kompleks bakterileri olarak sınıflandırılması ve periodontal hastalıkta görülen patolojik cepler ile ilişkilendirilmeleridir (13). Çalışmamızda incelenen bakteri türlerinden olan bu patojenler, Parkinson hastalığı ile periodontitis arasındaki mikrobiyal ilişkinin boyutunun aydınlatılması açısından bilgi vericidir.

Çalışmamızda Parkinson hastalığının periodontitis üzerinde oluşturduğu etki incelenmiştir. Hipotezimiz, Parkinson hastalığının periodontitiste mikrobiyolojik mekanizmalar üzerinden değişikliğe sebep olabileceği üzerinedir. Parkinson hastalığının periodontitisin şiddeti üzerine etkisinin araştırılması amacı ile incelemelerimizi derin ve sığ cepler olarak ayrıştırdık. Çalışmamızın genel amacı, periodontal hastalık patogenezinde Parkinson hastalığının etkisinin mikrobiyolojik analizler ile incelenmesidir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Periodontal Hastalık

4.1.1 Periodontal hastalık tanımı

Periodontal hastalık çok faktörlü patogeneze sahip, diş destek dokularının yıkımı ile karakterize enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitis, dişeti ve diş kökü arasındaki dişeti oluşunun derinleşmesi ile patolojik cep oluşumuna yol açmaktadır. Çocuklukta veya ergenlikte başlayabilmesine rağmen, periodontal hastalık genellikle yetişkinlikte ve bazı durumlarda da sonraki yıllarda ortaya çıkmaktadır (14). Yetişkin bireylerin %20-50'sini etkileyen periodontitis, ilerleyen aşamalarında dişlerin hareketlenmesi, periodontal apse oluşumu, ağrı, konforsuzluk, çiğneme bozukluğu ve nihai olarak diş kaybı ile seyredebilmektedir (1). Alveolar kemikte yıkım nedeniyle görülen diş kaybı, dünya çapında diş kaybının en yaygın sebeplerinden biridir (15).

4.1.2 Periodontal hastalık sınıflaması

Periodontal hastalık birçok etkene bağlı gelişebilen polimikrobiyal ve poligenik bir hastalıktır. Hastalığın bireyler arasında farklılık gösteren şiddeti ve ilerleyiş hızının tespit edilmesi; hastalara uygulanacak tedavinin planlanabilmesi açısından önemlidir. Periodontal hastalık teşhisi için incelenmesi gereken interdental kemik kaybı varlığı, radyografiler yardımı ile tespit edilebilirken klinik ataçman seviyesi (KAS), sondalamada kanama indeksi (SKİ) ve sondalama derinliği (SD) klinik ölçümlerle saptanabilmektedir (16). Klinik uygulamalarda ve bilimsel çalışmalarda yaygın olarak kullanılan ve periodontal hastalığı kronik ve agresif periodontitis olarak iki ana başlık altında inceleyen 1999 sınıflaması, 2017 yılında yenilenmiştir (17). Periodontal hastalığın şiddeti ve tedavisinin karmaşıklığına göre evrelere ayrıldığı bu sınıflamada, hastalığın ilerleme hızı ve ilerleyişini etkileyen risk faktörlerinin mevcudiyetine göre derecelendirme yapılmıştır. Periodontal teşhis interdental klinik ataçman kaybı, sondalama derinliği ve sondalamada kanama indeksi değerlerine göre yapılmaktadır. İnterdental alanda birbirine komşu olmayan 1'den fazla bölgede klinik ataçman kaybı görülen ve sondalama derinliği ≥ 4 mm olan vakalar periodontitis sınıflamasına dahil edilmektedir. Bu sınıflamaya göre periodontal hastalığın evre ve derecelere göre sınıflandırılması için değerlendirilen kriterler sırası ile Tablo 4.4.1 ve Tablo 4.1.2'de verilmiştir.

	Periodontitis	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	İnterdental KAK(en fazla kaybın görüldüğü bölge)	1-2 mm	3-4 mm	≥5mm	≥5mm
	Radyolojik kemik kaybı	Koronal üçlü (<%15)	Koronal üçlü (%15-%33)	Kökün orta üçlüsü veya ilerisine uzanan	Kökün orta üçlüsü veya ilerisine uzanan
	Diş kaybı (periodontitise bağlı)	Diş kaybı yok		≤4 diş	≤5 diş
Komplekslik /Karmaşıklık	Lokal	• CD≤4mm • Genellikle horizontal kemik kaybı	• CD≤5mm • Genellikle horizontal kemik kaybı	Derece II karmaşıklığa ek; • CD≥6mm • Vertikal kemik kaybı ≥3mm • Sınıf II veya III furkasyon problemi • Orta dereceli kret defektleri	Derece III karmaşıklığa ek; • Kompleks tedavi gerektiren • Çiğneme fonksiyon bozukluğu • Sekonder oklüzal travma (diş mobilite derecesi≥2) • Şiddetli kret defekti • Bite kollaps, drifting, flaring • <20 diş varlığı(karşılıklı 10 tane)
Kapsam ve dağılım	Tanımlayıcı olarak dereceye eklenir	Bütün dereceler için; Lokalize (<%30 diş etkilenmiş) Generalize Molar- keser tutulumu			

Tablo 4.1.1: 2017 periodontal ve peri-implant hastalık ve durumlar sınıflamasına göre evreleme kriterleri.

	İlerleme		Derece A: Yavaş ilerleme	Derece B: Orta hızda ilerleme	Derece C: Hızlı ilerleme
Primer kriter	İlerlemenin doğrudan kanıtları	Radyografik kemik kaybı veya KAK	5 yılda hiç kemik kaybı gözlenmemesi	5 yılda <2mm kemik kaybı	5 yılda ≥2mm kemik kaybı
	İlerlemenin dolaylı kanıtları	% kemik kaybı/yaş	<0.25	0.25 ile 1 arasında	>1
		Fenotip	Yüksek miktarda biyofilm birikimi düşük seviyede doku harabiyeti	Biyofilm miktarı ile uyumlu doku harabiyeti	Biyofilm miktarına oranla aşırı doku harabiyeti, hızlı ilerleme dönemlerinin ve/veya erken hastalık başlangıcının klinik tablo
Dereceyi modifiye edici faktörler	Risk faktörleri	Sigara Diyabet	Sigara kullanmıyor Normoglisemik/diyabet tanısı konulmamış	<10 sigara/gün Diyabet tanısı konulan hastalarda HbA1c değeri <%7	≥10 sigara/gün Diyabet tanısı konulan hastalarda HbA1c değeri ≥%7

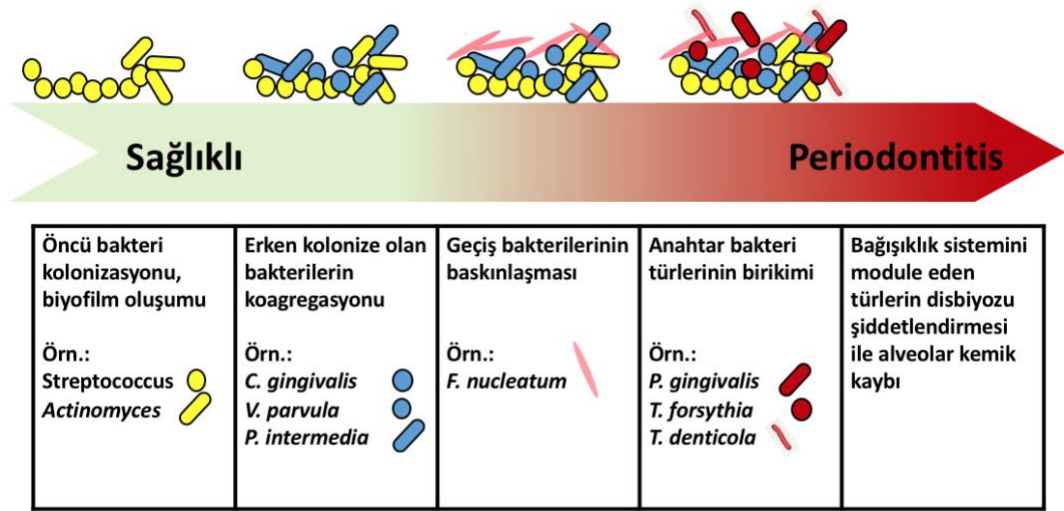
Tablo 4.1.2: 2017 periodontal ve peri-implant hastalık ve durumlar sınıflamasına göre dereceleme kriterleri.

4.1.3 Periodontal hastalığın sistemik hastalıklarla ilişkisi

Sistemik hastalıklar konak bağışıklık sisteminde değişikliklere yol açarak periodontal hastalık için risk faktörü oluşturabilmektedir. Lökosit adezyon eksikliği ve Papillon-Lefevre sendromu gibi genetik bozukluklar; belirgi genlerin tekli nükleotit polimorfizmi (interlökin-1 beta, D vitamini reseptörü gibi); farklı etnik geçmişlere sahip olmak periodontal hastalık için risk faktörü olduğu kanıtlanmış genetik faktörlerdendir (18). Diyabetin, enflamatuvar periodontal hastalık için risk faktörü olduğu ve bu iki hastalık arasında çift yönlü bir etki mekanizması olduğuna yönelik kanıtlar mevcuttur (19). Diyabetli hastaların subgingival mikrobiyotalarında sağlıklı ilişkili türlerde azalma görülürken, Gram-pozitif ve Gram-negatif anaerobik türlerin seviyelerinde artış tespit edilmiştir (20). Sağlıklı türlerin azalıp patojenlerin artması ile şekillenen mikrobiyota değişiminden dolayı periodontal sağlıklı diyabetik hastaların periodontitis gelişimi için risk altında olduğu belirtilmektedir (21). Alkolizm, sigara kullanımı, diyabet ve hamileliğin kommensal organizmaların azalıp patojenlerin çoğaldığı bir mikrobiyota değişikliğine yol açtığına dair bilgiler mevcuttur (18).

4.1.4 Periodontal hastalık patogenezi

Aerob ve anaerob bakteri türlerini içeren, 700'den fazla mikroorganizmanın yaşadığı ağız boşluğunda sağlık durumunda simbiyotik bir ortamdan bahsetmek mümkündür (22). Özellikle Gram-negatif mikroorganizmalar tarafından başlatılan enfeksiyon, günümüzde periodontal hastalık için primer etiyolojik faktör olarak kabul edilmektedir (23). Tek bir etiyolojik sebebi olmayan diğer kronik hastalıklar gibi, periodontitis mikrobiyal açıdan değerlendirildiğinde disbiyotik bir hastalıktır. Periodontal sağlıktan hastalığa geçişte konak ile mikrop arasındaki denge bozulduğu için ortamdaki faydalı bakterilerin sayısının azalması ve/veya patojenlerin miktarının artması ile Gram-pozitif aerob bakterilerin baskın olduğu simbiyotik ortamdan Gram-negatif anaerobların yoğunlaştığı disbiyozaya doğru bir kayma meydana gelmektedir (Şekil 4.1.1) (24).

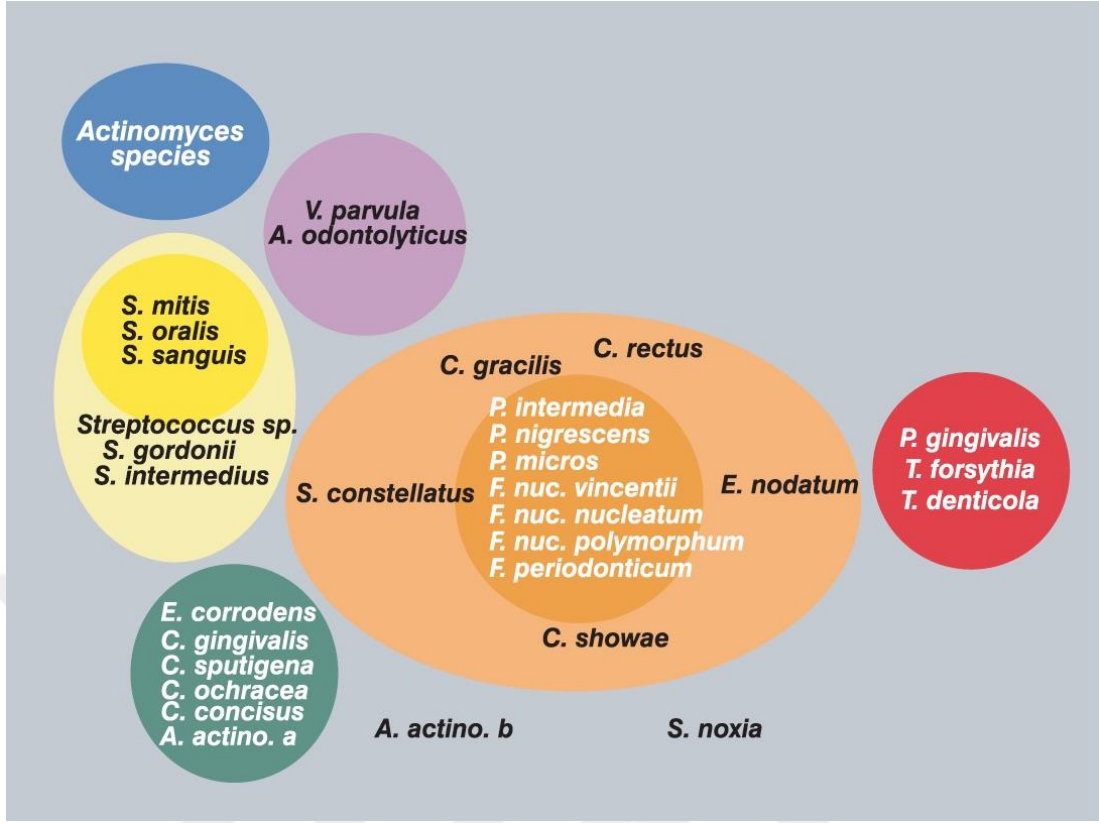


Şekil 4.1.1: Periodontitiste görülen simbiyozdan disbiyoz geçiş aşamaları. İlk olarak öncü bakteriler periodontal alanlarda birikmektedir. *Streptococcus* gibi öncü türlerin konak hücreleri ile etkileşimi güçlüdür. Koagregan diğer türler kolonize olurken koagregasyon ile gelişirler. *F. nucleatum* gibi geçiş bakterileri birçok bakterinin oluşması için köprü görevi görmekte ve biyofilmin büyümesine yol açmaktadır. Besin kaynaklarının azalması ile bakteriler yüksek proteaz özellikleri ile konağın yapı moleküllerini sindirerek enerji sağlamaktadırlar (*P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola*). Sonuç olarak, patojenlerin sebep olduğu disbiyotik ortam konağın bağışıklık yanıtını aktifleştirmekte ve periodontitis meydana gelmektedir (25).

Konak-mikrop etkileşiminde, değişen mikrobiyotaya bağlı olarak meydana gelen farklılıklar kronik ve kalıcı enflamatuvar bir hastalığın başlaması için gerekli ortamı yaratmaktadır. Periodontal olarak sağlıklı olan bölgelerin disbiyozu uğraması konak ve patojenler arasındaki iletişimin arttığı ve azaldığı dönemleri içeren uzun yıllar içerisinde gerçekleşmektedir. Kademeli olarak gerçekleşen bu değişimde belirgin mikrobiyal kümeler meydana gelmektedir. Dişeti kenarının hemen altında, dişler arası alanda başlayan bu kümelenmedeki başlangıç kolonizasyonundan görevli olan Gram-pozitif Streptokoklar paralel sıralar halinde dizilerek mineye tutunmakta ve diş yüzeyinde birikmektedir. Sonrasında *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Neisseria*, *Fusobacteria*, *Tannerella* gibi Gram-negatif anaerob koklar ve nihayetinde anaerob spiroket ve basil (*Porphyromonas*) türleri ortamda çoğalarak karmaşık topluluğu meydana getirmektedir (19, 26).

Ağız, sindirim sisteminin ilk aşamasında yer almaktadır. Diş yüzeyi gibi sert yüzeyleri içeren yapısı ile diğer sindirim sistemi organlarından farklı özellikler taşımaktadır (27). Supragingival ve subgingival bölgeler bakterilerin ağız boşluğundaki yaşam alanlarıdır. Subgingival alanlarda bakteriler besin ihtiyacını

daha çok dişeti oluğu sıvısından ve hastalığın ilerlediği dönemlerde konağın proteinlerini sindirerek karşılamaktadır. Subgingival bakteriyel topluluklarda, sağlık durumunda baskın olan türler Gram-pozitif koklar ve rodlardır (28). Diş yüzeyinde ilk tutunmayı başlatan organizmalar *Actinomyces* türleridir. Devamında ilk kolonicilerden olan *Streptococcus* türlerinin bölgede çoğalması ile birlikte diş plağının oluşumunu başlatırlar. İlk kolonizasyon, ortamda var olan türlerin yerini başka türlerin alması ile otojenik ardışıklığa sebep olmaktadır (24). Ayrıca *Fusobacterium nucleatum* baskın olmak üzere; *Veillonella parvula*, *Capnocytophaga ochracea*, ve *Capnocytophaga gingivalis* sağlıklı bölgelerden izole edilen Gram-negatif türlerdendir (29) Bu bulgular, sağlık durumunda bölgede bazı Gram-negatif türlerin bulunmasına rağmen baskın olan türlerin Gram-pozitif türler olduğuna işaret etmektedir. Socransky ve ark., 1998 yılında yaptıkları subgingival plak örneklerini inceledikleri çalışmada bakterilerin birliktelikler (kompleksler) halinde var olduklarını ileri sürmüşlerdir. Checkerboard DNA-DNA hibridizasyon tekniği kullanılarak yapılan bu çalışma subgingival ekosistemin tanımlanması ve anlaşılmasına öncülük sağlamıştır. Birbirleri ile görülme sıklıklarına göre bakteriler farklı komplekslere dahil edilmiştir (Şekil 4.1.2). Subgingival alanda ilk kolonize olan türler *Actinomyces* (*A. naeslundii*, *A. viscosus*); sarı kompleks (*Streptococcus* alt türleri) veya mor kompleks (*A. odontolyticus*) bakterilerini içermektedir. İkincil kolonize olan türler yeşil, turuncu veya kırmızı komplekslere ait olan bakterilerdir. Yeşil kompleks; *E. corrodens*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* a serotipi ve *Capnocytophaga* alt türlerini içermektedir. Turuncu kompleks; *Fusobacterium*, *Prevotella* ve *Campylobacter* alt türlerini içermektedir. Yıkıcı periodontal hastalığın klinik belirtilerinden olan sondalamada kanama ve cep derinliği ile belirgin bir ilişki gösteren kırmızı kompleks; *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola* bakterilerinden oluşmaktadır.



Şekil 4.1.2: Mikrobiyal kompleksler içerisindeki türlerin ve mikrobiyal komplekslerin ilişkisinin şematik gösterimi. (13) makalesinden farklı olarak *B.forsythus*, *T.forsythia* olarak değiştirilmiştir.

Lokal olarak enflamatuvar yanıtın oluşması ile ortamın bakteri türlerinin hayatta kalması açısından elverişli hale gelmesi, klinik olarak gingivitis tablosunu oluşturmaktadır. Gingivitis varlığının, sadece turuncu ve kırmızı kompleks bakterileri için değil ilk kolonizasyon bakterileri için de ortamı sağ kalım açısından elverişli hale getirebileceği ileri sürülmüştür (30). Tedavi edilmediği zaman gingivitis, enflamasyonun şiddetlenmesi ve mikrobiyal içerikteki patojenitenin artması ile periodontitise doğru ilerlemektedir. Dişeti büyümesi ve ataçman kaybının sonucu olarak cep derinliği artmakta ve subgingival mikrobiyota değişime uğramaktadır. Karmaşık bir subgingival ortamın oluşması ekolojik faktörlere bağlıdır. Bu nedenle patojenlerin büyümesini veya virülans faktörlerinin salgılanmasını tetikleyen çeşitli lokal değişimler, periodontal yıkımın altında yatan sebep olarak gösterilebilmektedir (31). Kırmızı kompleks bakterileri gingipain (*P. gingivalis*), PrtH gen kodlu sistein (*T. forsythia*) ve dentisin (*T. denticola*) gibi proteazlar sayesinde yüksek protein sindirici

kapasiteye sahiptir (25). Bu özellikleri ile periodonsiyumdaki yapısal molekülleri sindirerek kendi gelişimleri için ortam hazırlarken aynı zamanda sistemik enflamasyonu tetikleyerek hastalığın şiddetlenmesine yol açmaktadırlar (32).

Periodontitisin, ağız biyofilminin değişen bakteriyel bileşimine ve popülasyonuna karşı verilen kusurlu bir konak yanıtı olduğu ileri sürülmüştür (33). Fakat ağız bakterilerinin hastalık gelişimini nasıl etkilediği konusu netlik kazanmamıştır. Hastalığın başlamasında spesifik periodontopatojenlerin etkili olduğunu savunan hipotezin günümüzde hala geçerli olmasıyla birlikte, nonspesifik bakteriyel etiyoloji ve konağın mikrobiyal değişimlerdeki birincil tetikleyici faktör olduğunu savunan spesifik patojen teorisi de geçerliliğini korumaktadır (34). Spesifik plak hipotezi, periodontal hastalığın başlamasında etkili olan disbiyozdan sorumlu bir kilit patojen varlığını savunmaktadır. Subgingival bölgelerde kolonize olan kırmızı kompleks bakterilerinin (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* ve *Tannerella forsythia*) sıklıkla birlikte tespit edilmeleri ve ağız ortamındaki hastalık belirtileri (sondalamada kanama ve derin cepler) ile güçlü şekilde ilişkili olmaları bu hipotezin ileri sürülmesi ve incelenmesinde etkili olmuştur (35). Bunlar arasında *P.gingivalis*, direkt olarak pro-enflamatuvar bakteri olarak etki göstermesinden ziyade konak yanıtı bileşenlerini istila edecek ya da değiştirecek farklı birçok virülans mekanizmasına sahiptir. Bunlardan birincisi, *P.gingivalis*'in dişeti epitel hücrelerine yerleştiğinde epitelyal hücrelerden IL-8 salınımını engellemesidir (36). Bakteri istilası sırasında dişeti epitelyal hücrelerinden salgılanan ve dişeti oluşuna nötrofillerin çağrılmasını sağlayan interlökin-8 (IL-8) konak savunmasının bir elemanıdır. IL-8'in baskılanması bakterilerin konak tarafından tespit edilip nötrofiller tarafından yok edilmesini engellemektedir. 'Lokal kemokin paralizi' olarak adlandırılan bu durum *P.gingivalis*'in virülans mekanizmalarından biri olarak belirtilmiştir. *P. gingivalis* tarafından salgılanan fosfozerin fosfataz enzimi SerB de ayrıca IL-8 inhibisyonuna katkı sağlamaktadır (37). İkinci olarak; *P.gingivalis* lipopolisakkaridinin bir parçası olan lipit A, TLR-4 antagonistini taklit ederek lökositlerdeki TLR4'e bağlı antimikrobiyal yolların aktivasyonunu baskılamaktadır (38). TLR-4 lipit A antagonisti epidermal büyüme faktörü tarafından yönetilen sinyal yollarını inhibe etmektedir (39). Böylelikle *P.gingivalis* konak homeostazını ve doku yenilenme süreçlerini bozmuş olmaktadır. Ayrıca *P. gingivalis*, fimbriyası ile doğal bağışıklığın

bir parçası olan TLR2-CXC kemokin reseptör 4 (CXCR4) sinyal yolağını indüklemektedir. Bunun sonucunda *P.gingivalis*'e karşı gelecek koruyucu ve bakterisidal mekanizmalar baskılanmış olmaktadır (40). Yukarıda belirtilen sebepler *P.gingivalis*'in periodontal hastalık patogeneğinde anahtar rol oynayan patojen olarak öne sürülmesine neden olmuştur.

Periodontal hastalık kaynaklı bakteriyemi, şiddetli periodontal hastalığa sahip bireylerde görülen zengin bakteriyel toplulukların etkisi ile, günde birkaç kere farklı düzeylerde gerçekleşebilmektedir. Periodontopatojenler IL-1, IL-6 ve TNF-alfa gibi enflamatuvar moleküllerin salgılanmasını tetikleyebilmektedir (41). Periodontal hastalık mikrobiyal etiyolojik faktörlerin şiddetlenmesi ile tetiklenen sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitis hastalarının kanında görülen yükselmiş C-reaktif protein değerleri, periodontitisin geç aşamalarında sistemik enflamasyonun göstergesidir (42).

4.2 Parkinson Hastalığı

4.2.1 Parkinson hastalığı bulguları

Parkinson hastalığı (PAH), Alzheimer hastalığından sonra dünyada ikinci en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Dünya çapında Parkinson hastalığından etkilenen 7 ile 10 milyon arası insan olduğu tahmin edilmektedir. Görülme sıklığı yaşla birlikte artmakla birlikte 60 yaş üstü bireylerde %1'lik kesimi etkilemektedir (43). Erkeklerin Parkinson hastalığına yakalanma riski kadınlara göre 1.5 kat daha fazladır (44). Şiddetli ve son dönem evrelerinde PAH, pnömoni gibi ölümle sonuçlanabilen ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (45).

Klinik olarak dört ana bileşenden oluşan bir tablo ile görülmektedir. Bunlar; motor semptomlar, kognitif değişiklikler, davranışsal/nöro-psikiyatrik değişiklikler ve otonom sinir sisteminin bozulmasına bağlı görülen semptomlardır. Dinlenme halinde görülen tremor, bradikinezi, duruş istikrarsızlığı ve rijidite Parkinson hastalığının klasik motor bulgularındandır. Bununla birlikte; hayat kalitesini bozan anksiyete, depresyon, uykusuzluk, çift görme, baş dönmesi ve kabızlık başta olmak üzere sindirim sistemi şikayetleri gibi motor olmayan belirtiler ile seyredebilmektedir. Bu semptomlar genellikle motor bozukluklar başlamadan yıllar önce görülmektedir (46).

Karmaşık bir etiyolojiye sahip olan Parkinson hastalığı; genetik, yaşam biçimi, yaş ve cinsiyet gibi faktörler ile ilerleyişi ve hastalık riskinin arttığı bir hastalıktır (8).

4.2.2 Parkinson hastalığı patogenezi

Parkinson hastalığı, patolojik olarak merkezi sinir sisteminde *Substantia nigra*'da alfa-sinüklein birikimi ve dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile karakterizedir (47). Alfa-sinükleinin fosforilasyonu, yanlış katlanması ve anormal birikimi Parkinson hastalığının patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir. Fosforile alfa-sinüklein birikimi periferel sinir sistemi üzerinden merkezi sinir sistemine hareket eder ve nihayetinde Parkinson hastalığında görülen nöroenflamasyona sebep olmaktadır (48). Merkezi sinir sisteminin antijen sunan ve fagositik hücreleri mikrogliyalardır. Mikrogliaların nöroprotektif ve nörotoksik etkileri vardır. Sağlık halinde beyinde sinir koruma faktörü ve fibroblast büyüme faktörü gibi molekülleri salgılayarak homeostazı sağlayarak sinir koruyucu etki göstermektedirler (49). Aktifleşmesi ile nörotoksik özellik göstermektedir. Mikrogliyal aktivasyon interferon-gama, beta-amiloid, lipopolisakkaritler ve alfa-sinüklein gibi uyarılarla meydana gelmektedir. Beyinde biriken alfa-sinüklein kümelerini fagosite etmek için aktive olan mikroglialar dokuda lokal bağışıklık yanıtı oluşturur ve bu da Parkinson hastalığında görülen nörodejenerasyona katkı sağlamaktadır (50).

4.2.3 Parkinson hastalığı ve mikrobiyota

Günümüze kadar Parkinson hastalığı ile ilgili yapılan mikrobiyolojik çalışmalar çoğunlukla bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılmıştır. Dışkı örneklerinin incelendiği bu çalışmalarda, Parkinson hastalarının bağırsak floralarında belirgin değişimler tespit edilmiştir (51-54). Bunlar içerisinde Parkinson hastalarının dışkı örneklerinde kontrol grubuna göre *Prevotella* türlerinde %78 azalma gösteren bir çalışma, aynı zamanda mikrobiyotayı hastaların motor fenotipleri ile de ilişkilendirmiştir (5). Dışkı örneklerinin bakteriyel içeriği ve Parkinson hastalığı evrelerinin incelendiği bir çalışmada; selüloz sindirimi, patobiontların artması, endotoksin ve nörotoksin salınımının artması gibi bağırsak yapısındaki değişimlerin PAH patogenezide etkili olduğunu bildirilmiştir (55). Bağırsak florasındaki disbiyotik değişim enflamatuvar sitokin salınımını arttırarak anormal bağışıklık yanıtı

oluşturması sonucu nöroenflamasyon ile bağdaştırılmıştır (4). Bağırsaktaki disbiyoz, lokal olarak enflamasyon yanıtı oluşturmakta ve fosforile α -sinükleinin yanlış katlanmasını tetiklemektedir (9). Bu çalışmaların sonucunda Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar için bağırsak-beyin yolağı öne sürülmüştür.

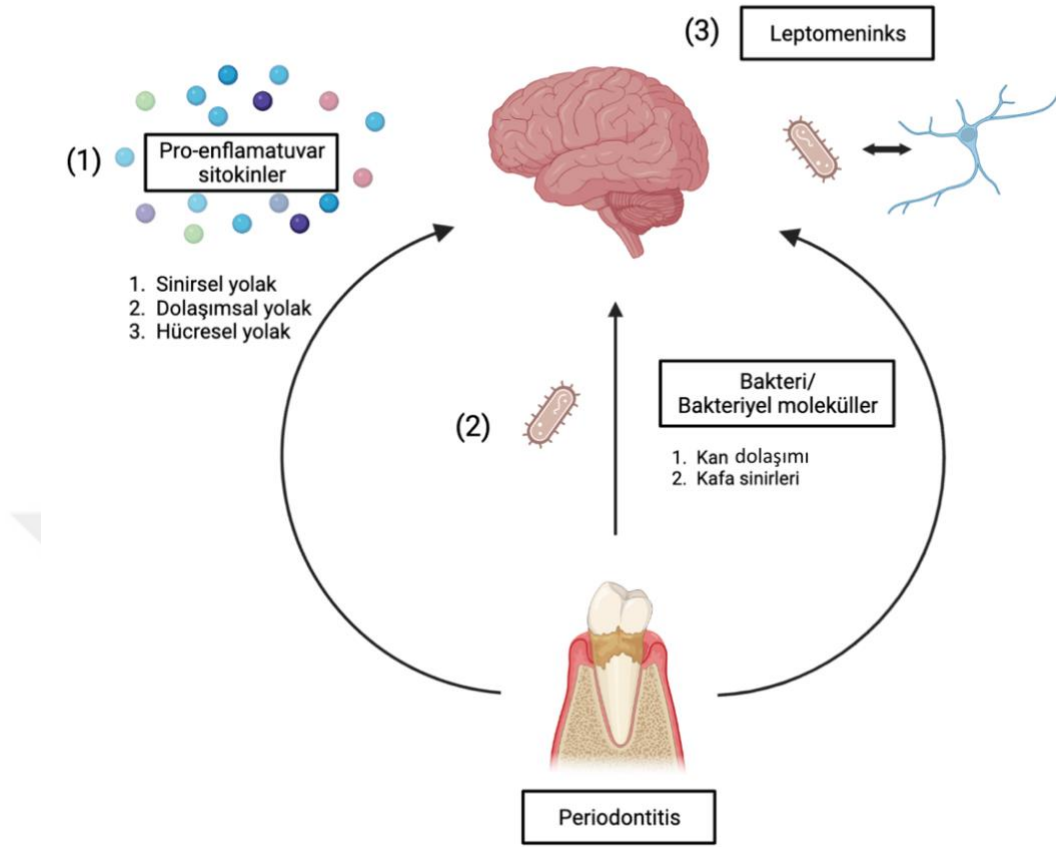
Parkinson hastalığında bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılan çalışmaların yoğunluğunun aksine ağız mikrobiyotası çalışmaları kısıtlıdır (7-9). Oysa ki ağız mikrobiyotası ile yapılacak çalışmalar birçok açıdan faydalı olabilir. Bunlardan ilki ağız mikrobiyotasının zengin bakteri içeriğine sahip olmasıdır. Bağırsak florasından sonra insan vücudundaki en geniş ve yüksek çeşitliliğe sahip olan ağız mikrobiyotası (56), 700'den fazla türü barındırmaktadır (57). Ağız florasında meydana gelen disbiyoz, diş çürükleri ve periodontal hastalıkla direkt ilişkili olmasını yanı sıra; enfektif endokardit, ateroskleroz gibi enflamatuvar hastalıklarla da ilişkilidir (58). Periodontitis patogenezinde Parkinson hastalığının etkisinin ağız mikrobiyotası açısından değerlendirildiği çalışmaların kısıtlı olması ve subgingival biyofilmin bu ilişkinin aydınlatılmasında etkili bir araç olması çalışmamızın literatürdeki yerini göstermektedir.

Literatürde periodontitis ve Parkinson hastalığı ilişkisini inceleyen kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu sınırlı sayıdaki gözlemsel çalışmanın bulgularına göre Parkinson hastalarında ağız sağlığı bozulmakta, periodontal durumları kötüleşmekte ve şiddetli diş kaybı ortaya çıkmaktadır (59, 60). Motor bozuklukların ağız bakım uygulamalarını zorlaştırarak ağız sağlığını kötüleştirdiğini belirten çalışmalar, PAH için periodontitis hastalığı riskinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar ile uyumlu sonuçlar oraya koymuştur (41, 60, 61). Aynı zamanda bu sonuçlar devam eden 5 yıl boyunca diş taşı temizliği tedavisi yapılmasının, periodontitise sahip olmayan bireylerin Parkinson hastalığı riskini belirgin şekilde azalttığı çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir (62). Parkinson hastalarının kullandığı ilaçlar tükürük akışını azaltıp ağız kuruluşuna neden olarak ağız sağlığının kötüleşmesine katkı sağlayabilir. Parkinson hastalarında ağız kuruluşu insidansının %55 kadar olabileceği bildirilmiştir (63). İnsan vücudunun 41 farklı bölgesinin immünohistokimyasal olarak incelendiği bir çalışmada, submandibular bezler sindirim sistemi içerisinde en yüksek yoğunlukta α -sinüklein içeren doku olarak dikkat

çekmiştir (64). Bu bulguların ışığında submandibular tükürük bezi biyopsisinin Parkinson hastalığının teşhis edilmesi amaçlı kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

4.3 Periodontitis ve Parkinson Hastalığı

Periodontitis ve Parkinson hastalığının patogenezindeki ortak nokta kronik enflamasyon varlığıdır. Bu iki hastalığın, özellikle nöroenflamasyon üzerinden birbiri ile etkileşimde olabileceği düşünülmektedir. Periodontitisin nöroenflamasyona katkısı üç ayrı potansiyel yolak üzerinden gerçekleşiyor olabilir (Şekil 4.2). İlk olarak periodontitisin pro-enflamatuvar sitokinler ile periferik enflamasyonu şiddetlendirmesi sinirsel, dolaşımsal ve hücresel yolaklar ile sağlanabilir. Sinirsel yolakta vagus siniri üzerinden sistemik sitokinler direkt olarak primer alıcı sinirleri aktive edebilir (65). Dolaşım sistemindeki sitokinler beyindeki beyin omurilik sıvısını üreten koroid pleksus ve sirkümventriküler organlar gibi kan-beyin bariyerinin bulunmadığı bölgeler pro-enflamatuvar sitokinlerin geçişi için imkan sağlıyor olabilir (66). Endotel hücrelerinin aktivasyonu ve dolaşımdaki monositlerin artması, hücresel yolak olarak açıklanabilir (66).



Şekil 4.2: Periodontitisin nöroenflamasyona sebep olabileceği olası mekanizmalar. 1: Periferik pro-enflamatuvar sitokinlerin sinirsel, dolaşımsal ve hücresel yollarla beyin ile etkileşime girebilir. 2: Kan dolaşımı veya kranial sinirler vasıtasıyla bakteriler/bakteri moleküllerinin direkt olarak beyne ulaşabilir. 3: Leptomeninks aracılığı ile bakteri/bakteri molekülleri mikroglialar ile bağlantı kurabilir (66).

İkinci potansiyel yolak periodontal bakteri veya bakterilerin virülans faktörlerinin kan dolaşımı ya da kranial sinirler ile beyne ulaşması üzerinden oluşabilir. Sağlık durumunda ağız boşluğu fiziksel, kimyasal ve immünolojik bariyerler oluşturarak mikroorganizmaların kan dolaşımına geçmesini engellemektedir. Periodontal hastalık başladıktan sonra travma ya da bağışıklık sisteminin baskılanması gibi sebeplerden ötürü bu bariyerler zayıflamakta ve periodontal bakterilerin dişeti oluğu içerisinde kan dolaşımına geçişi mümkün hale gelmektedir (67). 2014 yılında yapılan bir çalışmada lipopolisakkaritlerin, matriks metalloproteinazların aşırı etkinleşmesine sebep olarak kan-beyin bariyerinin yapı bütünlüğünü bozduğu ve geçirgenliğini arttırdığı gösterilmiştir (68). Yapısı bozulan

kan beyin bariyeri, koruma görevini yitirerek bakterilerin beyne geçişine olanak sağlar. *P.gingivalis* kaynaklı lipopolisakkaritler, Alzheimer hastalarının beyin dokularında tespit edilmiştir (69). KBB yapısına sahip olmayan sirküventriküler organlar ve koroid pleksus bakteriler veya virülans faktörlerinin geçişine olanak sağlayan diğer bölgelerdir. Periodontal patojenlerin, I (olfaktör) ve V(trigeminal) numaralı kraniyal sinirlerini kullanarak kan-beyin bariyerini aşır beyne ulaştıkları bilinmektedir (70). Trigeminal gangliada *Treponema* türlerinin tespit edilmesi bu yolağın varlığını ispatlamaktadır (71). Periodontal patojenler beyne ulaştıktan sonra burada TNF-alfa, interlökin-1 beta ve interlökin-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerinin salgılanması ile lokal enflamasyona sebep olmaktadır (72). Böylece mikrogliyal aktivasyona yol açıp nöroenflamasyona katkı sağlayabilmektedir.

Bakterilerin, mikrogliyalara etki edebileceği üçüncü yol leptomeninks aracılığı ile oluşabilir. Beyin parankimasını çevreleyen araknoid mater ve pia mater zarları leptomeninks olarak adlandırılan bariyeri oluşturmaktadır. Leptomeninks hücreleri, *P.gingivalis*'in lipopolisakkaritleri için reseptör oluşturabilecek TLR-2 ve TLR-4 reseptörlerini üretirler. Bu hücreler, *P.gingivalis* lipopolisakkaritleri ile aktifleşir pro-enflamatuvar sitokin salınımı yapabilir (73). Bunun sonucunda beyindeki mikroglialar etkinleşerek nöroenflamasyon tetiklenebilir.

4.4 Periodontitis ve Parkinson Hastalığı Mikrobiyal İlişkisi

Parkinson hastalığı ve periodontitis arasındaki mikrobiyolojik çalışmalar daha çok *P.gingivalis* ve virülans faktörleri üzerine yapılmıştır. *P.gingivalis* periodontal hastalık patogeneğinde önemli bir role sahip, simbiyozdan disbiyozla geçişte etkisi olan, Gram-negatif, anaerobik ve çubuk şekilli bir patojendir (74). Gingipain protein sindirimi yaparak *P.gingivalis*'in beslenmesini, konak yüzeylerine tutunmasını ve kolonizasyonunu sağlayan bir proteazdır (75). Yakın zamanda *P.gingivalis*'e ait virülans faktörü gingipain R1 (RgpA) Parkinson hastalarının kan dolaşımında tespit edilmiştir (76). Aynı çalışmada, Parkinson hastalarının kanlarının aşırı pıhtılaşmaya yatkın olduğu tespit edilmiştir. Parkinson hastalığının bağırsak disbiyozu ve artan bağırsak geçirgenliği ile ilişkisi bilinmektedir (77). Fare çalışmalarında, ağızdan *P.gingivalis* uygulamasının farelerin bağırsak geçirgenliğinde artışa neden olup; bağırsak nöronlarında anormal alfa-sinüklein birikimine yol açtığı (47) ve sistemik

enflamasyona neden olduğu (78, 79) gösterilmiştir. şiddetli periodontitise sahip hastalar yoğun tükürük akışına sahip oldukları için yutkunma ile günde 10^{12} - 10^{13} *P.gingivalis* vücut sistemlerine giriş yapabilir (77). şekil 4.1.2’de belirttiğimiz yolların yanı sıra yutkunma, bakterilerin sindirim sistemine geçişi ve bağırsağı ulaşması için bir yol oluşturabilir.

Parkinson hastalığı ve periodontitis arasındaki ilişkili mikrobiyal açıdan inceleyen çalışmaların eksik olması nedeniyle bu çalışmada Parkinson hastalığının periodontitis üzerindeki etkisine yoğunlaştık. Hipotezimiz, Parkinson hastalığının periodontitiste mikrobiyolojik mekanizmalar üzerinden değışikliğe sebep olduğudur. Çalışmamızın amacı, periodontal hastalık patogeneğinde Parkinson hastalığının etkisinin mikrobiyolojik analizler ile incelenmesidir. Bu alanda yapılacak çalışmaların çeşitlendirilmesi ile Parkinson hastalığı için ağız-beyin-mikrobiyota yolağı gibi farklı etki mekanizmalarından bahsetmek mümkün olabilir.

5. MATERYAL VE METOD

5.1 Çalışma Grupları ve Etik İlkeler

Çalışmamız için, İstanbul Medipol Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalına Eylül 2020-Temmuz 2021 tarihleri arasında tedavi için başvuran 286 hasta değerlendirilmiştir. 148 hasta; 18 yaşından küçük ve 75 yaşından büyük oldukları, sistemik hastalıkları bulunması, son 6 ay içerisinde antibiyotik veya antienflamatuvar ilaç kullanmaları, alkolizm, sigara kullanımı, son 6 ay içerisinde dişeti tedavisi geçirmeleri ve çalışmaya katılmayı kabul etmemeleri nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Dahil edilen 138 hasta içerisindeki 32 hastanın 12 tanesi 3 mm'den fazla cep derinliği, radyolojik kemik kaybı ve periodontal hastalık varlığı gösterdikleri için elenmiş ve kalan 20 birey çalışmamızın sistemik sağlıklı kontrol grubunu oluşturmuştur. Dahil edilen 66 hasta içerisindeki 46 hasta; birbirine komşu olmayan en az iki dişte 5 mm'den fazla KAK eksikliği ve kemik kaybı/yaş oranının 0,25-1 arasında olmaması nedeniyle çalışmadan çıkartılmıştır. Geriye kalan Evre 3, Derece B periodontitis tanısı konulmuş, 20 hasta çalışmanın sistemik sağlıklı periodontitis grubunu oluşturmuştur (Şekil 4.2). Araştırmanın Parkinson grubu için İstanbul Medipol Üniversitesi Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Merkezi (PARMER) birimine Parkinson tedavisi için başvuran 300 hasta değerlendirilmiştir. 18 yaşından küçük ve 75 yaşından büyük olan, Parkinson hastalığı ve hipertansiyon dışında sistemik hastalığı bulunan, idiopatik Parkinson hastalığı tanısı konulmamış, son 6 ayda antibiyotik ve antienflamatuvar ilaç kullanmış, alkolizmi olan, sigara kullanan, son 6 ayda dişeti tedavisi geçirmiş olan ve çalışmayı katılmayı reddeden 80 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Geri kalan hastalardan; 20'den az daimî dişe sahip olan (n:100), birbirine komşu olmayan en az 2 dişte 5 mm'den fazla KAK eksikliği ve kemik kaybı/yaş oranının 0,25-1 arasında olmadığı (n:100) bireyler çalışmadan çıkartılmıştır. İdiopatik Parkinson hastalığı tanısı konmuş ve aynı zamanda Evre 3, Derece B periodontitis hastalığına sahip 20 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.11.2020 tarihli toplantısında alınan 854 sayılı kararına göre etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna karar verilerek yürütülmüştür. Bu karar 2000 yılında yeniden düzenlenen, 1975 Helsinki Bildirgesi ile uyum göstermektedir. İdiopatik Parkinson hastalığının teşhisi için Birleşik Krallık Parkinson

Hastalığı Topluluğu Beyin Bankası kriterleri kullanılmıştır (80). Tüm PAH hastaları hareket bozuklukları uzmanı, deneyimli nöroloji doktoru (A.Z.) tarafından değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalara araştırmanın amacı ve içeriği anlatılıp gönüllü olarak araştırmaya katıldıklarına dair aydınlatılmış, onam formu okutulmuş ve imzalatılmıştır.

5.2 Dahil Edilme-Edilmeme Kriterleri

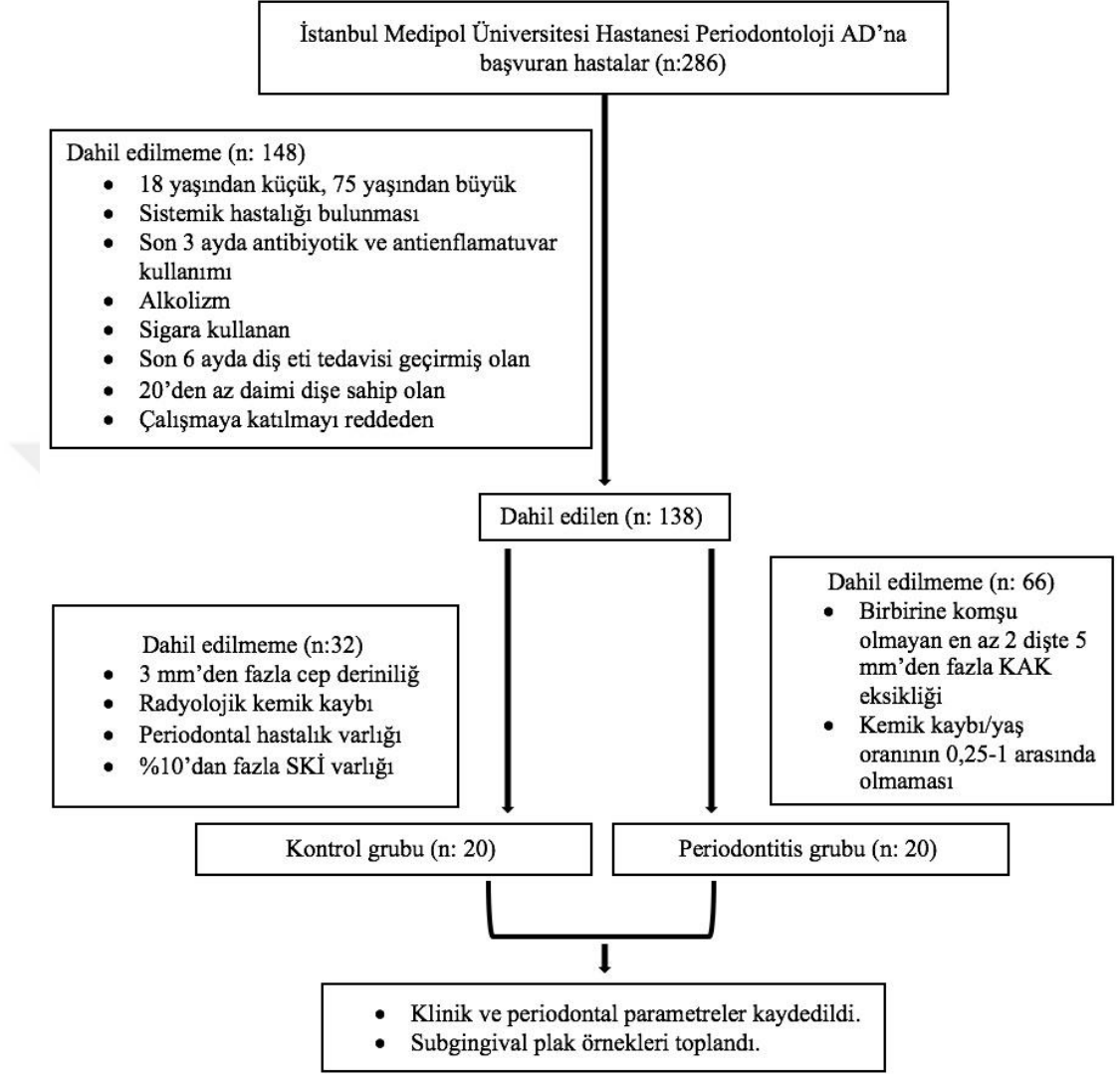
Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük, 75 yaşından küçük olan,
- 3. molar dişler haricinde en az 20 daimî doğal dişi mevcut olan,
- Herhangi bir ortodontik aparey kullanmayan,
- Hamile olmayan,
- Sigara kullanmayan,
- Alkolizme sahip olmayan,
- İdiopatik Parkinson hastalığı bulunan ve Parkinson plus sendromu tanısı konmamış olan,
- Parkinson hastalığına ilave olarak hipertansiyon dışında herhangi bir sistemik, nörolojik ve oto immün hastalığı bulunmayan,
- Parkinson tedavisi için medikal tedavi ve en az 4 ay öncesine kadar derin beyin stimülasyonu uygulanmamış,
- Son 3 ay içinde anti-mikrobiyal ve/veya anti-enflamatuvar ilaç kullanmamış,
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş,
- Son 1 yıl içinde cerrahi periodontal tedavi görmeyendir.

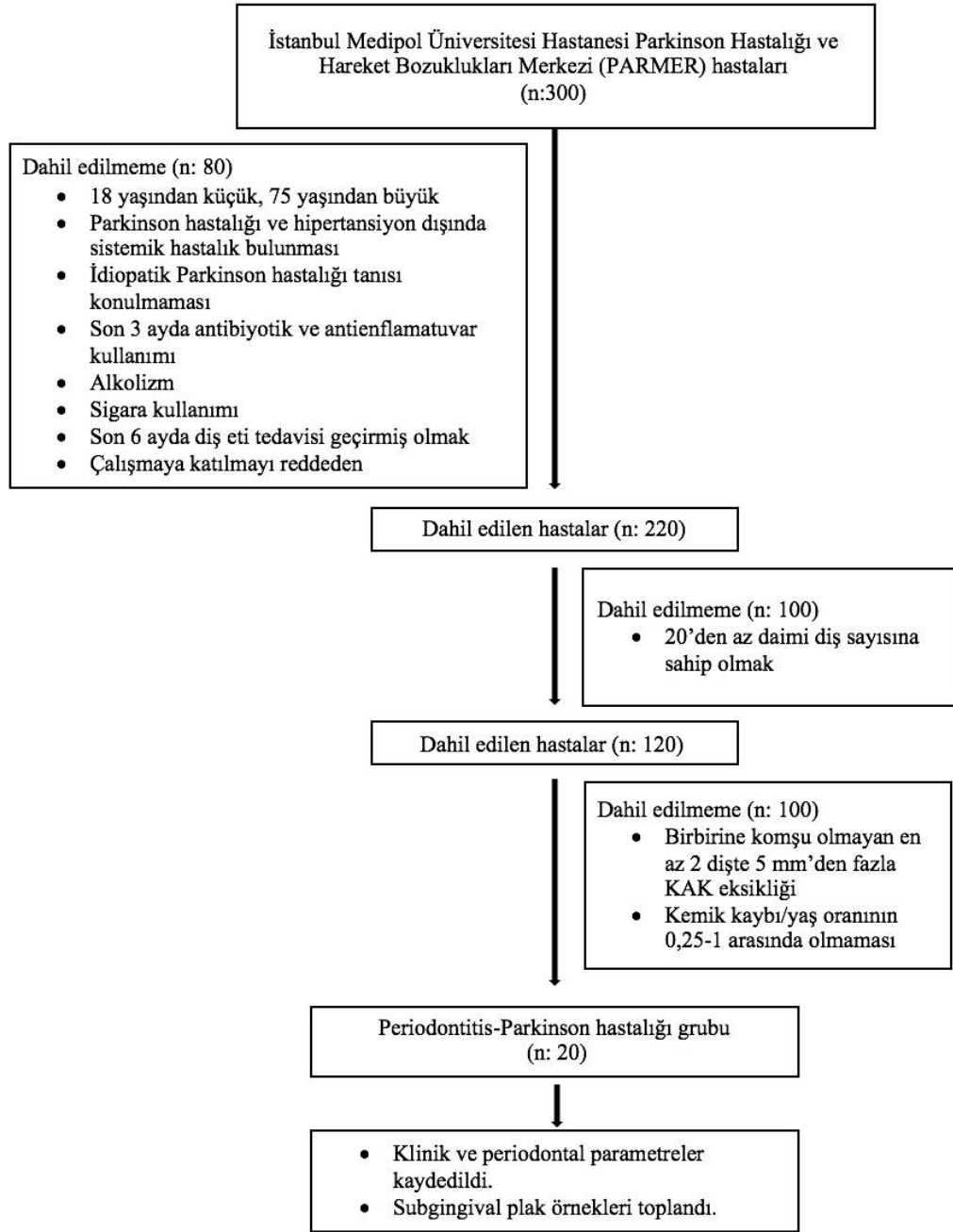
Dahil edilmeme kriterleri Şekil 5.2.1 ve Şekil 5.2.2’de belirtilmiştir.

Klinik periodontal tanı, 2017 Periodontal ve Periimplant Hastalıkları ve Durumları Dünya Çalıştayında belirlenen sınıflamaya göre yapılmıştır (81). Periodontitise sahip ve sağlıklı bireylerin periodontal incelemeleri klinik ve radyografik kriterlere göre yapılmıştır. Evre 3 generalize periodontitis: Birbirine komşu olmayan en az 2 veya daha fazla dişte interdental klinik ataçman kaybının 5mm veya daha fazla olduğu hastalardır. Kemik kaybı/yaş oranının 0,25 ve 1 arasında

olması ile Derece B teşhisi konulmuştur. Sağlıklı kontrol grubu Cep derinliğinin ≤ 3 mm olduğu ve enflamasyon göstergesi olmayan bireylerdir.



Şekil 5.2.1: Kontrol ve periodontitis grubunun çalışmaya dahil edilme akışı şeması.



Şekil 5.2.2: Periodontitis-Parkinson hastalığı grubunun çalışmaya dahil edilme akışı şeması.

5.3 Sosyodemografik Veriler ve Anket Formu

Çalışmaya katılan bireylerden sosyodemografik verilerin kaydı için cinsiyet, yaş, boy, kilo ve ağız hijyeni alışkanlıklarını değerlendirmek amacıyla fırçalama sıklığı ve diş ipi/ara yüz fırçası kullanımını içeren bir form doldurmaları istenmiştir. Ayrıca Parkinson hastalarının PAH süreleri, ilaç isimleri ve bu ilaçların kullanım sürelerini soran bir anket uygulanmıştır (Şekil 5.3).

1. Hasta No: Tarih:

2. Ad Soyadı:

3. Yaş:

4. Cinsiyet: ☐ Kadın: ☐ ☐ Erkek: ☐

5. Dişlerinizi fırçalıyor musunuz ?
☐ Hayır
☐ Evet ise günde ☐ Düzensiz ☐ 1 kez ☐ 2 veya daha fazla

6. Diş ipi/ara yüz fırçası kullanıyor musunuz?
☐ Hayır
☐ Evet ise günde ☐ Düzensiz ☐ 1 kez ☐ 2 veya daha fazla

7. Sigara kullanıyor musunuz?
☐ Hayır
☐ Evet ise günde ☐ 0-5 arası ☐ 5-10 arası

8. Boy (cm):

9. Kilo (kg):

10. Sistemik hastalık var mı ?
☐ Hayır
☐ Evet ise ☐ Parkinson ☐ HT ☐ DM ☐ Parkinson ve HT ☐ Parkinson ve DM ☐ HT ve DM

☐ Beyin stimülasyonu yapılmış
☐ Beyin stimülasyonu yapılmamış

Her bir hastalık için kullanılan ilaçlar:

Şekil 5.3: Sosyodemografik veriler, ağız hijyeni alışkanlıkları ve ilaç kullanımını içeren anket formu.

5.4 Klinik Periodontal Veriler

Katılımcıların sondalama derinliği (SD), klinik ataçman seviyesi (KAS), sondalamada kanama indeksi (SKI), plak indeksi (PI) ve dişeti çekilmesi (DÇ) değerlerini içeren klinik periodontal ölçümler daha önceden kalibre olmuş araştırmacılar (E.Y. ve M.Y.) tarafından yapılmış ve kaydedilmiştir. Çalışma öncesinde araştırmacılar, kalibre olmak amacıyla 10 adet çalışma dışı gönüllü üzerinde eğitilmiştir (82). Sondalama derinliği değerleri, araştırmacılar arası analiz ($\kappa = 0.892$)

sonuçlarına göre iyi tekrarlanabilirlik göstermiştir. Kappa uyumunun yanı sıra tekrarlanabilirlik değerlendirmesine göre, bölgelerin %90'ında sondalama ölçümlerinin ortalaması 1 mm olarak tespit edilmiştir. Ölçümler, William's işaretli periodontal sond ile yapılmıştır. Klinik periodontal ölçümler ve örneklerin alınması periodontal tedavi öncesinde yapılmıştır. Şekil 5.4'te periodontal ölçümleri kaydetmek amacıyla kullanılan periodontal indeks formu bulunmaktadır.

Hasta No	
Ad Soyad	
Takip zamanı / tarih	

SCD (or+)	
PI (or+)	
DG (or+)	
KAD (or+)	
SAT (%)	

	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
SCD														
Çekilme														
Plak														
Kanama														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
SCD														
Çekilme														
Plak														
Kanama														

Diş No	Plak örneği

Şekil 5.4 : Periodontal klinik parametrelerin kaydedilmesi için kullanılan periodontal indeks formu.

5.4.1 Sondalama Derinliği (SD)

Çalışmaya katılan tüm bireylerden SD ölçümleri, Williams periodontal sondası (Hu-Friedy, Chicago, IL, ABD) kullanılarak araştırmaya dahil edilen her dişin mesiyal, distal, bukkal ve lingual olmak üzere toplam 4 ayrı noktasından milimetre cinsinden kaydedilmiştir. Her hasta için ölçülen tüm yüzeylerin ortalaması hesaplanmıştır. Ayrıca, plak örneklerinin alındığı derin ve sığ bölgelerin sondalama derinliği ortalamaları kendi içlerinde hesaplanmıştır. Ölçüm esnasında sondun, dişin uzun aksına paralel olmasına ve sondun kendi ağırlığı dışında kuvvet uygulanmamasına dikkat edilmiştir.

5.4.2 Sondalamada Kanama İndeksi (SKİ)

Cep tabanı ve cep epitelinin enflamatuvar durumunu saptamak amacı ile dişlerin mesiyal, distal, bukkal ve lingual olmak üzere toplam 4 yüzünden sondalama derinliği ölçümü yapıldıktan 30 saniye sonra kanama olup olmamasına göre kanama var ise pozitif (+) ve kanama yok ise negatif (-) olarak skorelama yapılmıştır. SK indeksinin yüzdelik değeri, her hastada aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplanmıştır: Kanayan yüzey sayısı / toplam diş yüzeyi sayısı x 100. Bunun yanında, plak örneklerinin alındığı derin ve sığ bölgelerin sondalamada kanama indeksi yüzdeleri kendi içlerinde hesaplanmıştır.

5.4.3 Dişeti Çekilmesi (DÇ)

Mine-sement sınırı ile dişeti kenarı arasındaki mesafe dişeti çekilmesi miktarını belirtmektedir. Bu çalışmada, tüm bireylerin ağızındaki dişlerin mesiyal, distal, bukkal ve lingual olmak üzere 4 bölgesinden dişeti çekilmesi miktarı ölçülmüştür. Ölçümler Williams periodontal sondu kullanılarak yapılmış ve kaydedilmiştir. Her hasta için tüm bölgelerin, derin ceplerin ve sığ ceplerin ortalaması hesaplanmıştır.

5.4.4 Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)

Mine-sement sınırı ve dişeti oluşu tabanı arasındaki mesafe klinik ataçman seviyesini belirtmektedir. DÇ ve SD ölçümlerinin toplanması ile KAS değerleri elde edilmiştir. Her hasta için değerler; tüm bölgeler, derin cepler ve sığ cepler için ortalama olarak hesaplanmıştır.

5.4.5 Plak İndeksi (Pİ)

Plak indeksi ölçümleri 1964 yılında Silness ve Loe tarafından belirtildiği gibi (83), Williams periodontal sondu dişin uzun aksine paralel olarak tutularak dişeti kenarında yatay olarak hareket ettirildiğinde sond üzerindeki plak miktarının skorlanması ile Pİ ölçülmüştür. Plak indeksi skorunun düşük olması hastanın ağız hijyeninin iyi olduğunu işaret etmektedir. Skorelama şu kriterlere göre yapılmaktadır: 0: Plak yok.

1: Serbest dişeti kenarına ve komşu diş yüzeyine tutunmuş film şeklinde ve periodontal sond yardımı ile fark edilebilen plak varlığı.

2: Çıplak gözle dişeti kenarında ve diş yüzeyinde gözle görülebilen yumuşak eklenti varlığı.

3: Diş eti kenarında ve diş yüzeyinde aşırı derecede yumuşak eklenti varlığı. Diştaşı varlığı da bu skora dahildir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda her dişin mesiyal, distal, bukkal ve lingual olmak üzere toplam 4 ayrı noktasının skorları kaydedilmiştir. Tüm bölgeler, derin cepler ve sığ cepler için elde edilen plak indeksi ortalaması şu şekilde hesaplanmıştır:

$$P\bar{I}(ort) = \text{Tüm dişlerin } P\bar{I} \text{ skoru toplamı} / \text{toplam diş yüzey sayısı}$$

5.5 Plak Örneklerinin Toplanması

Klinik ölçümler kaydedildikten sonra, tek köklü dişlerin en derin cepleri ve en sığ cepleri olmak üzere her hastadan ikişer adet plak örneği toplanmıştır. Örnek alınacak bölgeler önceden steril pamuklar ile izole edilmiş ve hava spreyi ile kurutulmuştur (84). Subgingival örnekler steril periodontal küretler kullanılarak alınmıştır. Alınan her bir plak örneği anında 150 µl TE buffer solüsyonu içeren Eppendorf tüplerine aktarılmıştır. Örnekler 10 saniye vortekslenmiştir. Sonrasında 100 µl 0,5M NaOH solüsyonu tüplerin içine ilave edilmiştir. Tüpler -80 °C sıcaklıkta analiz gününe kadar muhafaza edilmiştir.

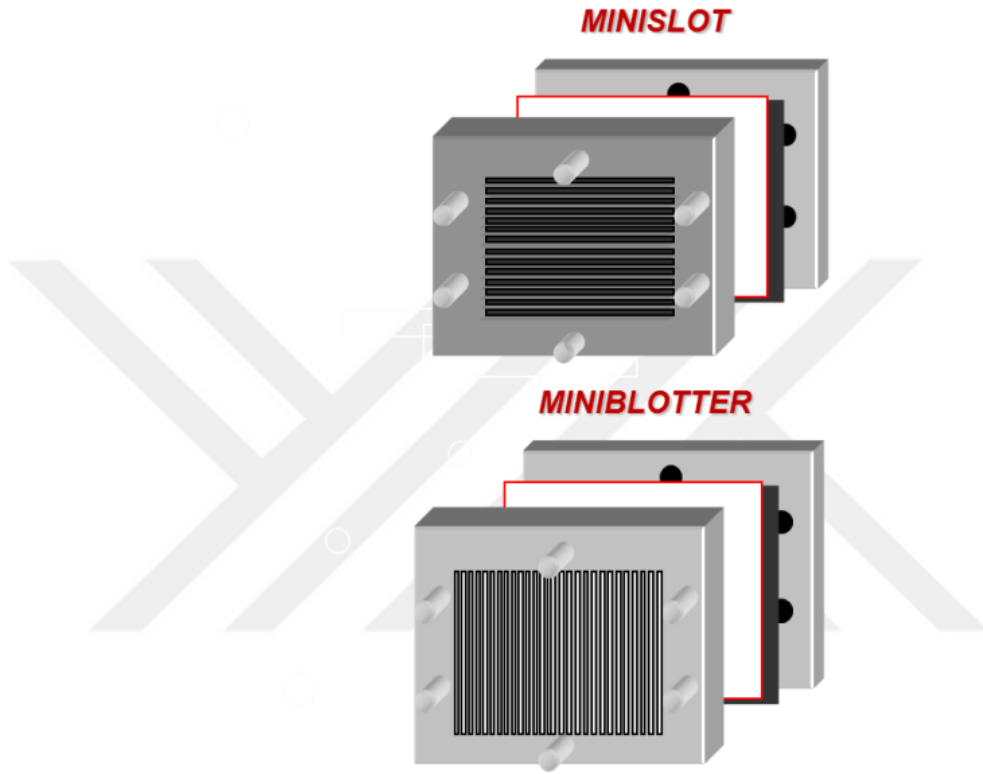
5.6 Mikrobiyolojik Değerlendirme

Her bir plak örneği içeriğindeki 40 adet bakteri türünün miktarı checkerboard DNA-DNA hibridizasyon tekniği kullanılarak ölçülmüştür (13, 85). Laboratuvar çalışmaları Forsyth Enstitüsü (Cambridge, MA, USA) laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Yapılan tüm işlemler 5 adet membran için geçerlidir.

5.6.1 Örneklerin pozitif yüklü membran üzerine yerleştirilmesi

Başlangıç olarak, örnekler Eppendorf tüpleri içerisinde 10 dakika boyunca su banyosunda kaynatılmıştır. Ardından, bazik pH düzeyini nötralize etmek için 800 µL yeni hazırlanmış 5 M amonyum asetat örnekler üzerine eklenmiştir. Salınan DNA'lara sahip örnekler, 15x15 cm naylon bir membran üzerine Mini-Slot (Immunetics,

Cambridge, MA) aletinin 28 adet şeridi kullanılarak yerleştirilmiştir (Şekil 5.6.1). 29 ve 30. şeritlere 1 ng (10^5) ve 10 ng (10^6) standart kontrol örnekleri konulmuştur. 5 dakika örneklerin membran üzerine emilimi beklendikten sonra örneklerin fiksasyonu için membran 1 dakika boyunca 1200 joule ultraviyole ışıktaki bekletilmiştir. Ardından 20 dakika boyunca 120°C sıcaklıkta fırınlanmıştır.

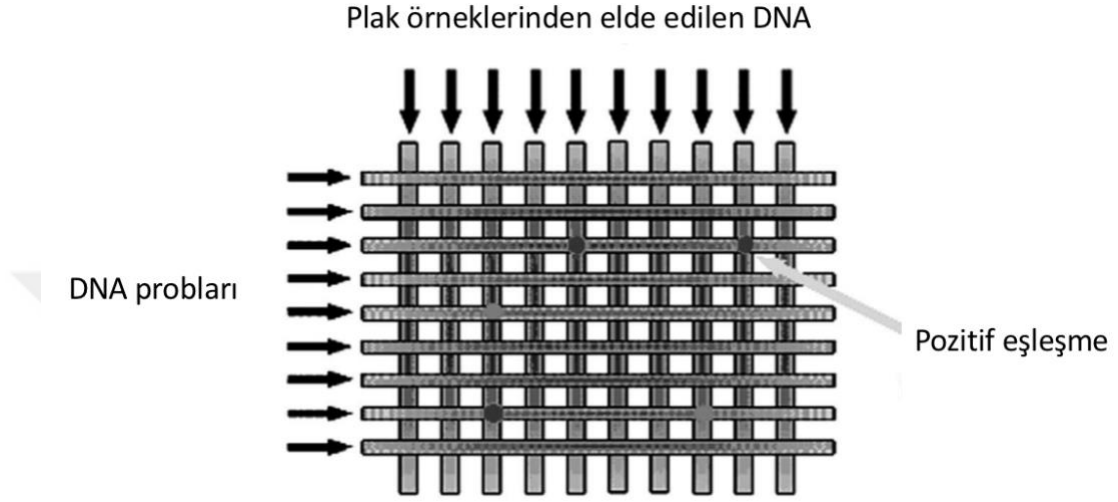


Şekil 5.6.1 : Mini-Slot ve Miniblotter aletleri.

5.6.2 Pre-hibridizasyon ve hibridizasyon

Pre-hibridizasyon solüsyonu (%50 formamit, 5XSSC=150mM NaCl, 15 mM Na sitrat, pH 7,0), %1 kazein, 5x Denhardt belirteci, 25 mM sodyum fosfat (pH 6,5) ve 0,5 mg/ml maya RNAsı ile yıkanan membran (Resim 5.6.2), 1 saat 42°C fırında inkübe edildikten sonra Miniblotter 45 (Immunetics, Cambridge, MA) üzerine, aletin şeritlerine 90° açı yapacak şekilde konumlandırılarak yerleştirilmiştir. Miniblotter aleti üzerindeki 1, 12, 23, 34 ve 45. şeritler referans noktaları olmaları açısından boş bırakılmıştır. Dioksijen ile işaretlenmiş 40 adet bakteri türünün tam kromozomal DNA problemleri Miniblotter 45 aletinin şeritlerine yerleştirilerek hibridize edilmiştir (Şekil 5.6.2) (86). Böylelikle 5 adet prob şeridinin boş olduğu standart 40x45 checkerboard

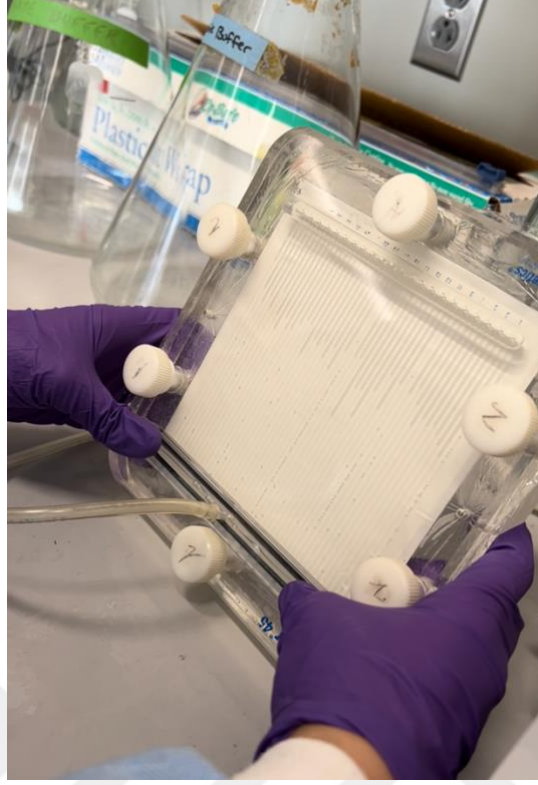
oluşturulmuştur. Miniblotter aletinin bütünlüğü bozulmadan, hibridizasyon solüsyonu (%45 formamit 5xSSC, 1x Denhardt belirteci, 20mM Na fosfat (pH 6,5), 0.2 mg/ml maya RNAsı, 20 ng/ml işaretlenmiş prob, %10 dekstran sülfat ve %1 kazein) içerisinde 42°C fırında bir gece bekletilmiştir.



Şekil 5.6.2 : DNA-DNA hibridizasyon aşaması. Membran üzerine yerleştirilen plak örnekleri DNA'ları ile membranın 90° çevrilmesi ile yerleştirilen bakteri DNA problemleri eşleşmiş olur.

5.6.3 Yıkama

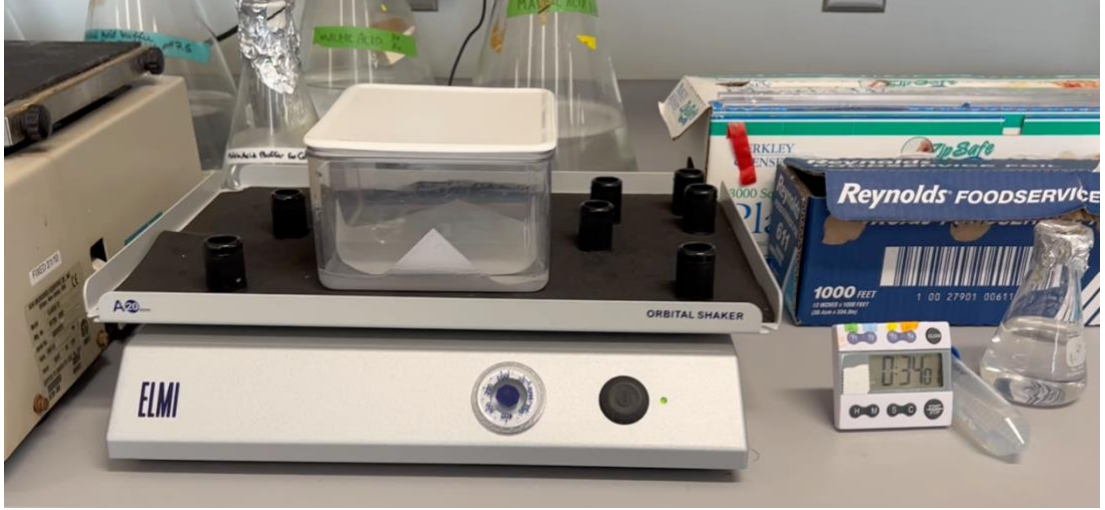
Yıkama aşamasında hibridize olmayan problemlerin temizlenmesi amaçlanmaktadır. Miniblotter aleti içerisindeki fazla sıvı aspire edilmiştir (Resim 5.6.1). Alet sökülüp içinden alınan membranlar Disc Wisk (Schleicher and Schuell, Keene, NH, ABD) içerisinde 68°C sıcaklıkta 20 dk boyunca kaynatılmıştır. Alkalın fosfataz ile işaretlenmiş anti-dioksijen antikorlarının uygulanmasının ardından maleik asit ve Atto-phos solüsyonu ile membran tekrar yıkanmıştır (Resim 5.6.3) (87). Plastik zarflara alınan membranlar alüminyum folyo ile kaplanıp oda sıcaklığında bir gece bekletilmiştir.



Resim 1: Miniblotter cihazındaki fazla sıvının aspire edilmesi



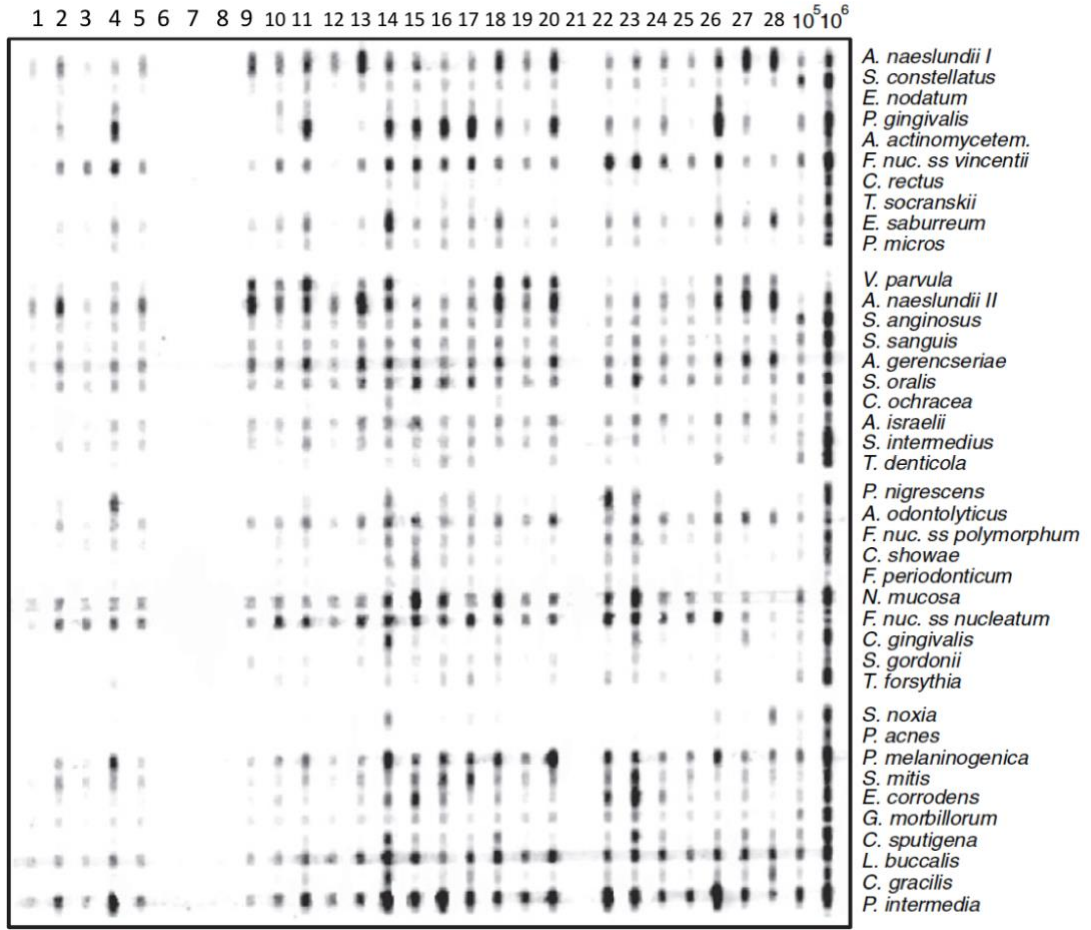
Resim 2: Plastik örtü ile kaplanan membranların döndürücü alet üzerinde pre-hibridizasyon solüsyonu ile yıkanması



Resim 3: Döndürücü cihaz üzerinde, içerisinde Atto-Phos sıvısı bulunan solüsyon ile membranların yıkanması

5.6.4 Sinyal ölçümleri

Kimyasal floresanların ölçümü AttoPhos (Amersham Life Science, Arlington Heights, IL) programı ile yapılmıştır. Sinyallerin miktarı Typhoon Trio Plus (Molecular Dynamics, Sunnyvale, CA) değişken mod görüntüleyici ile belirlenmiştir. Sinyal ölçümü yapılan membran örneği Şekil 5.6.3'te gösterilmiştir. Ölçülen sinyaller membranlar üzerindeki standart şeritler ile karşılaştırılarak mutlak değerlere çevrilmiştir. Tespit edilemeyen sinyaller sıfır olarak kaydedilmiştir.



Şekil 5.6.3 : 28 adet plak örneğinin içeriğindeki 40 bakteri türünün tespit edilmesi için kullanılan checkerboard DNA-DNA hibridizasyon örneği. Düşey çizgiler 1-28 adet plak örneğidir. En sağdaki iki düşey şerit her bir test türünü içeren 10^5 ve 10^6 hücreden oluşan standart solüsyonları içerir. Yatay şeritlerde belirtilen türlere ait DNA problemleri bulunmaktadır. Düşey ve yatay şeritlerin kesişim noktaları bakteri varlığını göstermektedir. Sinyallerin yoğunluğu örnek içerisindeki bakteri varlığına bağlı artmaktadır (13).

5.7 İstatistiksel Analiz

Her gruptaki bakteri sayıları ortalama hesaplanarak analize dahil edilmiştir. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için GraphPad Prism (versiyon 9.4.0) programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi uygulanırken normal dağılan verilerin analizi için one-way ANOVA testi uygulanmıştır. İkili gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



6. BULGULAR

6.1 Sosyodemografik ve Klinik Periodontal Veriler

Çalışmamıza; sistemik ve periodontal sağlıklı kontrol (K), sistemik sağlıklı Evre III, Derece B periodontitis hastası (P) ve Parkinson hastalığına sahip Evre III, Derece B periodontitisli hastalar (P-PAH) gruplarının her birinden 20 kişi dahil edilmiştir. Bu gruplardaki bireylerden elde edilen sosyo-demografik veriler ve klinik periodontal veriler Tablo 6.1.1’de gösterilmiştir. Grupların yaş ortalamaları kontrol grubunda $32,7 \pm 7,4$; periodontitis grubunda $39,8 \pm 9,5$ ’tir. Periodontitis-Parkinson hastalığı grubunda yaş aralığı 32 ve 65 arasında değişmekte olup, ortalaması $54,8 \pm 10,4$ ’tür. Yaş parametresi, tüm gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir ($p<0,0001$). Periodontitis grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan yüksek, Periodontitis-Parkinson hastalığı grubunun yaş ortalaması ise hem kontrol hem de periodontitis gruplarının yaş ortalamalarından yüksektir. Kontrol grubu 12 kadın, 8 erkek; periodontitis grubu 11 kadın, 9 erkek; periodontitis-Parkinson hastalığı grubu ise 4 kadın, 16 erkek bireyden katılımcı içermektedir. Cinsiyet parametresi kontrol ve periodontitis-PAH grupları arasında ($p=0,0098$); periodontitis ve periodontitis-PAH grupları arasında ($p=0,0222$) istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir. Erkek bireylerin sayısı P-PAH grubunda, kontrol ve periodontitis gruplarından fazladır. Hastalardan elde edilen boy ve kilo verileri kullanılarak, vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile vücut kitle indeksi (kg/m^2) değerleri hesaplanmıştır. Kontrol grubu için $22,0 \pm 2,1$; periodontitis grubu için $25,6 \pm 4,6$; periodontitis-Parkinson hastalığı grubu için $27,3 \pm 4,2$ olarak ortalama vücut kitle indeksi değerleri elde edilmiştir. Bu sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında periodontitis ($p=0,0131$) ve periodontitis-Parkinson hastalığı ($p=0,0002$) gruplarında istatistiksel olarak fazla bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin tüm dişlerinin 4 bölgesinden ölçülüp kaydedilen periodontal ölçümler sondalama derinliği (SD), dişeti çekilmesi (DÇ), klinik ataçman seviyesi (KAS), plak indeksi (Pİ), sondalamada kanama indeksi (SKİ) ortalamaları hesaplanmıştır. SD değerleri ortalaması kontrol grubunda $1,59 \pm 0,20$ mm; periodontitis grubunda $2,84 \pm 0,62$ mm ve periodontitis-Parkinson hastalığı grubunda ise $2,63 \pm 0,45$ mm olarak ölçülmüştür. SKİ % ortalamaları K: $7,31 \pm 4,85$; P: $47,72 \pm 18,08$; P-PAH: $63,24 \pm 23,98$ olarak ölçülmüştür. Katılımcıların DÇ

değerleri ortalaması K: $0,08 \pm 0,33$ mm; P: $0,27 \pm 0,2$ mm ve $0,48 \pm 0,55$ mm'dir. Hastaların Pİ ortalamaları K: $0,56 \pm 0,30$; P: $1,53 \pm 0,39$ ve P-PAH: $1,74 \pm 0,44$ 'dir. Hesaplanan KAS değerleri ortalama olarak K: $1,68 \pm 0,97$ mm; P: $3,11 \pm 0,53$ mm ve P-PAH: $3 \pm 0,95$ mm'dir.

Periodontal klinik parametrelerden sondalama derinliği ve klinik ataçman seviyesi değerleri periodontitis ve Parkinson gruplarında sağlıklı olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,0001$). Dişeti çekilmesi, Parkinson grubunda sağlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde yüksektir. ($p<0,0001$). Sondalamada kanama indeksi hem kontrol hem de periodontitis grupları ile karşılaştırıldığında periodontitis-Parkinson hastalığı grubunda anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,0001$).



	K	P	P-PAH	p
	n=20	n=20	n=20	
Yaş (yıl)^{A,B,C}	32,7 ± 7,4	39,8 ± 9,5	54,8 ± 10,4	<0,0001
Cinsiyet(K/E^{B,C})	12/8	11/9	4/16	0,0215
VKİ (kg/m²)^{A,B}	22,0 ± 2,1	25,6 ± 4,6	27,3 ± 4,2	0,0002
SD (mm)^{A,B}	1,59 ± 0,2	2,84 ± 0,62	2,63 ± 0,45	<0,0001
SKİ (%)^{A,B,C}	7,31 ± 4,85	47,72 ± 18,08	63,24 ± 23,98	<0,0001
DÇ (mm)^B	0,08 ± 0,33	0,27 ± 0,2	0,48 ± 0,55	<0,0001
KAS (mm)^{A,B}	1,68 ± 0,39	3,11 ± 0,66	3,0 ± 1,07	<0,0001
Pİ^{A,B}	0,56 ± 0,3	1,53 ± 0,39	1,74 ± 0,44	<0,0001

Tablo 6.1.1 : Kontrol, periodontitis ve Parkinson-periodontitis gruplarının demografik ve klinik sonuçları. Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi uygulanırken normal dağılan verilerin analizi için one-way ANOVA testi uygulanmıştır.

^A :K ve P grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0,05$), ^B :K ve P-PAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0,05$), ^C :P ve P-PAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0,05$). K: sistemik ve periodontal sağlıklı kontrol grubu, P: sistemik sağlıklı periodontitis grubu, P-PAH: periodontitisli Parkinson hastalığına sahip grup, VKİ: vücut kitle indeksi, SD: sondalama derinliği, SKİ: sondalamada kanama indeksi, DÇ: dişeti çekilmesi, KAS: klinik ataçman seviyesi, Pİ: plak indeksi.

Çalışma gruplarından elde edilen anket sonuçlarına göre kontrol grubundaki bireylerin tamamının günde 2 veya daha fazla diş fırçaladığı görülürken, bu değer periodontitis grubunda %10 ve Parkinson-periodontitis grubunda %50 olarak tespit edilmiştir (Tablo 6.1.2). Periodontitis grubunda dişlerini hiç fırçalamayan katılımcı yokken periodontitis-Parkinson hastalığı grubunun %10'u dişlerini hiç fırçalamadığını belirtmiştir. Periodontitis-Parkinson hastalığı grubu ve periodontitis gruplarının %25'i dişlerini düzensiz fırçalamaktadır. Günde 1 kez dişlerini fırçalayanların oranı ise periodontitis grubunda %65, periodontitis-Parkinson hastalığı grubunda ise %15'tir.

Kontrol grubunun %10'u, periodontitis grubunun %85'i, periodontitis-Parkinson hastalığı grubunun ise %95'i diş ara yüz temizliği yapmamaktadır. Periodontitis-Parkinson hastalığı ve periodontitis gruplarında günde 2 veya daha fazla sayıda ara yüz temizliği yapan hastaların oranı %5, kontrol grubunda ise %65'tir. Kontrol grubunda %20, periodontitis grubunda %10 oranında katılımcı düzensiz ara yüz temizliği yapmaktadır.

		K	P	P-PAH	K	P	P-PAH
		n=20	n=20	n=20	%		
Fırçalama	Hayır	0	0	2	0	0	10
	Düzensiz	0	5	5	0	25	25
	Günde 1	0	13	3	0	65	15
	Günde 2 veya daha fazla	20	2	10	100	10	50
Ara Yüz Temizliği	Hayır	2	17	19	10	85	95
	Düzensiz	4	2	0	20	10	0
	Günde 1	1	0	0	5	0	0
	Günde 2 veya daha fazla	13	1	1	65	5	5

Tablo 6.1.2 : Kontrol, periodontitis ve Parkinson-periodontitis gruplarındaki hastaların ağız hijyeni alışkanlıklarını araştıran anket sonuçlarının dağılımları.

6.2 Parkinson Hastalarının İlaç Kullanım Verileri

Parkinson hastalarından doldurmaları istenen anket sonuçlarına göre, kullandıkları ilaçların isimleri ve kullanım miktarları Tablo 6.2'de verilmiştir. 19 hasta Levadopa kullanırken birçok hastanın kombine ilaçlar kullandığı görülmüştür. Levadopa - rasagiline- pramipexole kombinasyonunu 4 kişi, amantadine-levadopa

kombinasyonunu 4 kişi, rasagiline-levodopa kombinasyonunu 2 kişi, pramipexola-levodopa kombinasyonunu 3 kişi, pribedil- levodopa kombinasyonunu 1 kişi, levodopa-pribedil-rasagiline kombinasyonunu 1 kişi, apomprphine-levodopa kombinasyonunu 1 kişi ve levadopayı tek başına 3 kişi kullanmaktadır.

İlaç Kategorisi	Aktif Bileşen	Kullanan PAH hasta sayısı
Antiparkinson	Levodopa	19
	Rasagiline	10
	Pramipexole	6
	Piribedil	2
	Amantadine	4
	Apomorphine	1
Antidepresan	Sertraline,Olanzapine, Mirtazapine,Quetiapine, Escitalopram	Her birinden 1 adet
Kalsiyum-kanal blokörü	Amlodipine	2
Diğerleri	Ramipril,Domperidone, Nebivolol,Pantoprazole, Rivaroxaban	Her birinden 1 adet

Tablo 6.2 : Parkinson hastaları tarafından kullanılan ilaçların dahil olduğu kategori, aktif bileşeni ve ilaçları kullanan hasta sayıları

6.3 Sığ-Derin Cepler ve Tüm Bölgeler için Klinik Veriler

Sığ ve derin ceplerden elde edilen plak örneklerinin ait olduğu bölgelerdeki klinik periodontal veriler (SD, KAS, DÇ, Pİ ve SKİ) ayrıca incelenmiştir (sırasıyla Tablo 6.3.1 ve 6.3.2). Aynı zamanda çalışmaya dahil edilen tüm plak örneklerinin alındığı ceplere ait klinik veriler Tablo 6.3.3'te gösterilmiştir.

Sığ Cepler	K (n=20)	P (n=19)	P-PAH (n=17)	p
SD (mm) ^{A,B}	1,3 ± 0,47	2,63 ± 0,6	2,47 ± 0,51	<0,0001
SKİ (%) ^{A,B,C}	0	74,0 ± 45,2	82,3 ± 39,2	<0,0001
DÇ(mm)	0,05 ± 0,22	0,37 ± 0,76	0,24 ± 0,56	ns
KAS (mm) ^{A,B}	1,35 ± 0,49	3,0 ± 1,11	2,71 ± 0,77	<0,0001
PI ^{A,B}	0,4 ± 0,68	1,58 ± 0,84	1,35 ± 0,61	<0,0001

Tablo 6.3.1 : Plak örneklerinin alındığı sıg ceplerin klinik verileri. Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi uygulanırken normal dağılan verilerin analizi için one-way ANOVA testi uygulanmıştır. ^A:K ve P grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0,05$), ^B:K ve P-PAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0,05$), ^C:P ve P-PAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0,05$). K: sistemik ve periodontal sağlıklı kontrol grubu, P: sistemik sağlıklı periodontitis grubu, P-PAH: periodontitisli Parkinson hastalığına sahip grup, SD: sondalama derinliği, SKİ: sondalamada kanama indeksi, DÇ: dişeti çekilmesi, KAS: klinik ataçman seviyesi, PI: plak indeksi.

Derin Cepler	K	P	P-PAH	p
--------------	---	---	-------	---

	(n=20)	(n=20)	(n=18)	
SD (mm)^{A,B}	2,0 ± 0,65	4,4 ± 1,23	3,94 ± 1,35	<0,0001
SKİ (%)^{A,B,C}	15,0 ± 36,6	85,0 ± 36,6	100 ± 0	<0,0001
DÇ(mm)	0	0,35 ± 0,75	0,33 ± 0,69	ns
KAS (mm)^{A,B}	2,0 ± 0,65	4,75 ± 1,45	4,28 ± 1,6	<0,0001
Pİ^{A,B}	0,45 ± 0,6	1,45 ± 1,05	1,56 ± 0,7	<0,0001

Tablo 6.3.2 : Plak örneklerinin alındığı derin ceplerin klinik verileri. **Veriler** ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi uygulanırken normal dağılan verilerin analizi için one-way ANOVA testi uygulanmıştır. ^A :K ve P grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0,05$), ^B :K ve P-PAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0,05$), ^C :P ve P-PAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0,05$). K: sistemik ve periodontal sağlıklı kontrol grubu, P: sistemik sağlıklı periodontitis grubu, P-PAH: periodontitisli Parkinson hastalığına sahip grup, SD: sondalama derinliği, SKİ: sondalamada kanama indeksi, DÇ: dişeti çekilmesi, KAS: klinik ataçman seviyesi, Pİ: plak indeksi.

Tüm Bölgeler	K	P	P-PAH	p
--------------	---	---	-------	---

	(n=40)	(n=39)	(n=35)	
SD (mm)^{A,B}	1,65 ± 0,66	3,54 ± 1,31	3,23 ± 1,26	<0,0001
SKİ (%)^{A,B,C}	8,0 ± 26,0	79,0 ± 40,0	91,0 ± 28,0	<0,0001
DÇ(mm)	0,03 ± 0,16	0,36 ± 0,74	0,29 ± 0,62	ns
KAS (mm)^{A,B}	1,68 ± 0,66	3,90 ± 1,55	3,51 ± 1,48	<0,0001
Pİ^{A,B}	0,43 ± 0,64	1,51 ± 0,94	1,46 ± 0,66	<0,0001

Tablo 6.3.3 : Plak örneklerinin alındığı tüm bölgelerin klinik verileri. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi uygulanırken normal dağılan verilerin analizi için one-way ANOVA testi uygulanmıştır. ^A :K ve P grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0,05$), ^B :K ve P-PAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0,05$), ^C :P ve P-PAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0,05$). K: sistemik ve periodontal sağlıklı kontrol grubu, P: sistemik sağlıklı periodontitis grubu, P-PAH: periodontitisli Parkinson hastalığına sahip grup, SD: sondalama derinliği, SKİ: sondalamada kanama indeksi, DÇ: dişeti çekilmesi, KAS: klinik ataçman seviyesi, Pİ: plak indeksi.

Çalışmamızda elde edilen klinik ölçümlere göre plak örneklerinin alındığı sığ ceplerin sondalama derinliği ortalaması kontrol grubunda $1,30 \pm 0,47$ mm; periodontitis grubunda $2,63 \pm 0,6$ mm ve periodontitis-Parkinson hastalığı grubunda $2,47 \pm 0,51$ mm'dir. Derin ceplerinden elde edilen SD ortalaması değerleri kontrol grubunda $2 \pm 0,65$ mm; periodontitis grubunda $4,4 \pm 1,23$ mm ve periodontitis-Parkinson hastalığı grubunda $3,94 \pm 1,35$ mm'dir. Tüm bölgelerden elde edilen SD ortalaması değerleri kontrol grubunda $1,65 \pm 0,66$ mm; periodontitis grubunda $3,54 \pm 1,31$ mm ve periodontitis-Parkinson hastalığı grubunda $3,23 \pm 1,26$ mm'dir. Tüm bölgeler, derin cepler ve sığ ceplerdeki gruplar arası karşılaştırmalarda SD ortalamaları K ile P; K ile P-PAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir ($p<0,0001$).

Plak örneklerinin alındığı sığ ceplerin klinik ataçman seviyesi ortalaması kontrol grubunda $1,35 \pm 0,49$ mm; periodontitis grubunda $3,00 \pm 1,11$ mm ve periodontitis-Parkinson hastalığı grubunda $2,71 \pm 0,77$ mm'dir. Derin ceplerinden elde edilen KAS ortalaması değerleri kontrol grubunda $2,00 \pm 0,65$ mm; periodontitis grubunda $4,75 \pm 1,45$ mm ve periodontitis-Parkinson hastalığı grubunda $4,28 \pm 1,6$

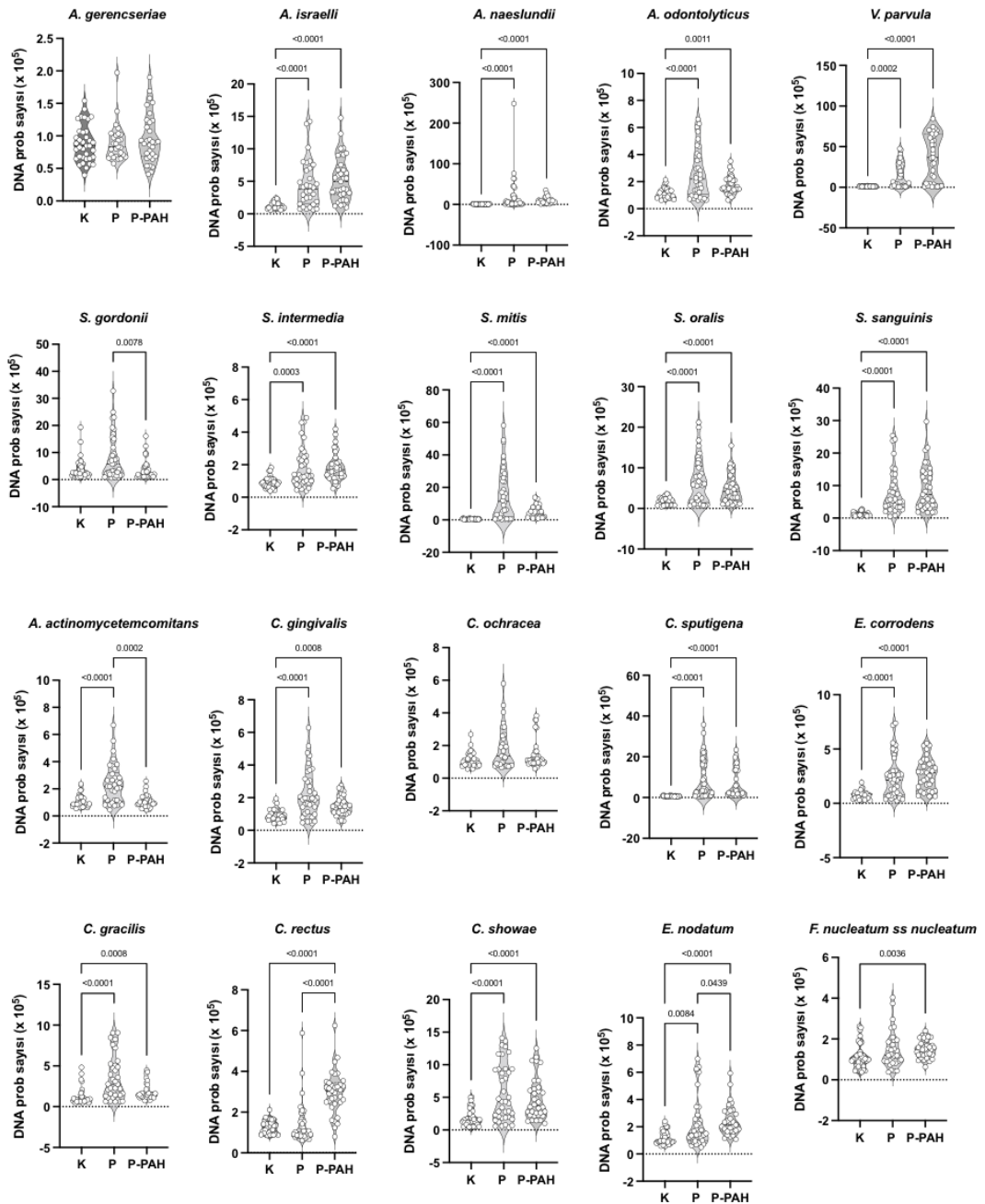
mm'dir. Tüm bölgelerden elde edilen KAS ortalaması değerleri kontrol grubunda $1,68 \pm 0,66$ mm; periodontitis grubunda $3,90 \pm 1,55$ mm ve periodontitis-Parkinson hastalığı grubunda $3,51 \pm 1,48$ mm'dir. Tüm bölgeler, derin cepler ve sığ ceplerdeki gruplar arası karşılaştırmalarda KAS ortalamaları K ile P ve K ile P-PAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir ($p<0,0001$).

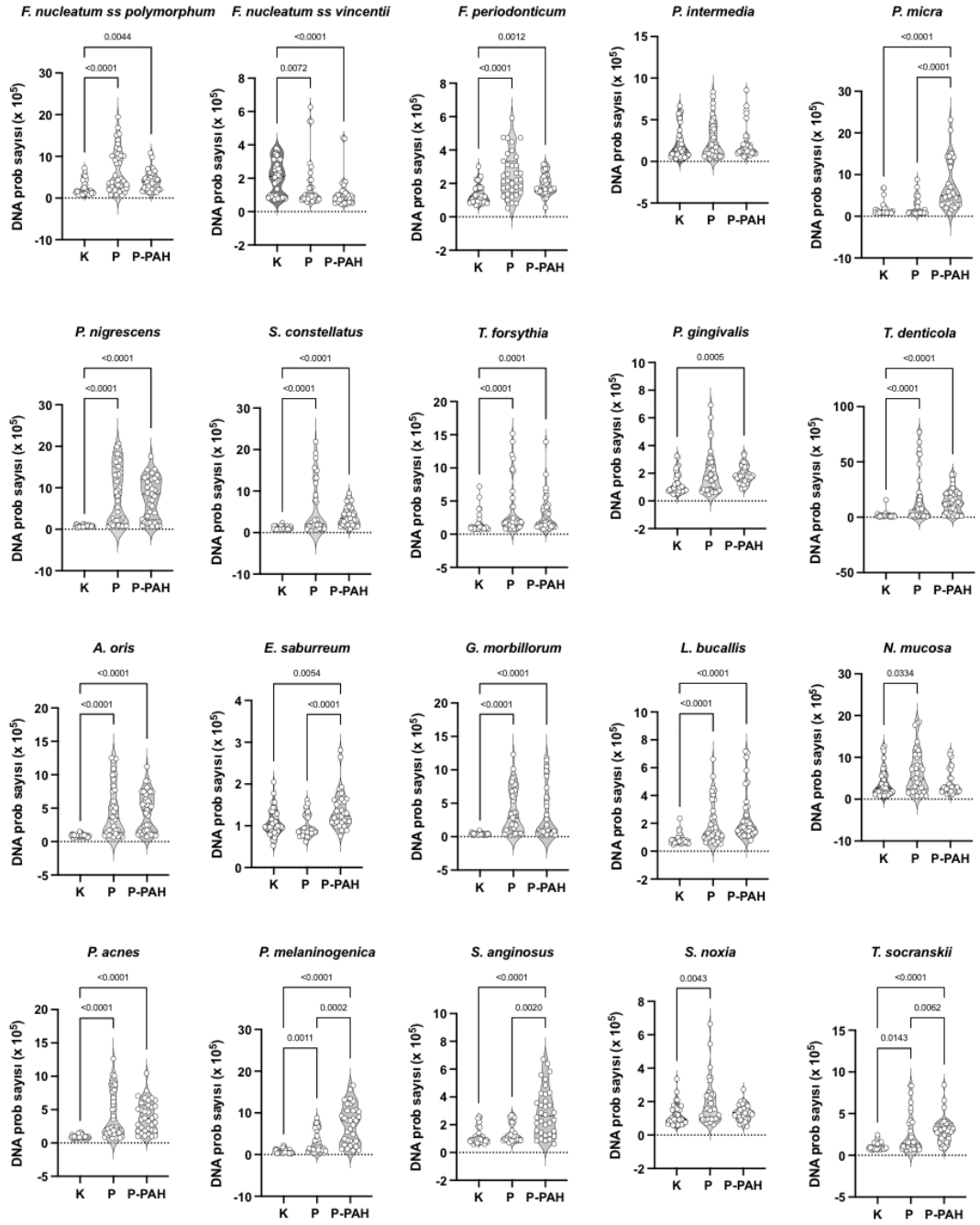
Plak örneklerinin alındığı sığ ceplerin sondalamada kanama indeksi yüzdesi kontrol grubunda %0; periodontitis grubunda $74,0 \pm 45,2$ ve periodontitis-Parkinson hastalığı grubunda $82,3 \pm 39,2$ 'dir. Derin ceplerinden elde edilen SKİ ortalaması değerleri kontrol grubunda $15,0 \pm 36,6$; periodontitis grubunda $85,0 \pm 36,6$ ve periodontitis-Parkinson hastalığı grubunda %100'dür. Tüm bölgelerden elde edilen SKİ yüzdeleri kontrol grubunda $8,0 \pm 26,0$; periodontitis grubunda $79,0 \pm 40,0$ ve periodontitis-Parkinson hastalığı grubunda $91,0 \pm 28,0$ 'dir. Tüm bölgeler, derin cepler ve sığ ceplerden elde edilen ortalama SKİ yüzdeleri gruplar arası karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,0001$).

6.4 Subgingival Mikrobiyal Analizler

40 adet bakteri türünün sayımları çalışma grupları arasında karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda checkerboard DNA-DNA hibridizasyon tekniği ile analiz edilen bakteri isimleri ve ırk çeşitleri şunlardır: *Actinomyces gerencseriae* ATCC 23840, *Actinomyces israelii* ATCC 12102, *Actinomyces naeslundii* ATCC 12104, *Actinomyces oris* ATCC 43146, *Actinomyces odontolyticus* ATCC 17929, *Veillonella parvula* ATCC 10790, *Streptococcus gordonii* ATCC 10558, *Streptococcus intermedius* ATCC 27335, *Streptococcus mitis* ATCC 49456, *Streptococcus oralis* ATCC 35037, *Streptococcus sanguinis* ATCC 10556, *Streptococcus anginosus* ATCC 33397, *Streptococcus mutans* ATCC 25175, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC 29523, *Capnocytophaga gingivalis* ATCC 33624 (27), *Capnocytophaga ochracea* ATCC 33596 (25), *Capnocytophaga sputigena* ATCC 33612 (4), *Eikenella corrodens* ATCC 23834, *Campylobacter concisus* ATCC 33237 (484), *Campylobacter gracilis* ATCC 33236 (1084), *Campylobacter rectus* ATCC 33238 (371), *Campylobacter showae* ATCC 51146, *Eubacterium nodatum* ATCC 33099, *Eubacterium saburreum* ATCC 33271, *Fusobacterium nucleatum subsp. nucleatum*

ATCC 25586, *Fusobacterium nucleatum* subsp. *polymorphum* ATCC 10953, *Fusobacterium nucleatum* subsp. *vincentii* ATCC 49256, *Fusobacterium periodonticum* ATCC 33693, *Parvimonas micra* ATCC 33270, *Prevotella intermedia* ATCC 25611, *Prevotella nigrescens* ATCC 33563, *Prevotella melaninogenica* ATCC 25845, *Streptococcus constellatus* ATCC 27823 (M32b), *Tannerella forsythia* ATCC 43037 (338), *Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277, *Gemella morbillorum* ATCC 27824, *Leptotrichia buccalis* ATCC 14201, *Neisseria mucosa* ATCC 19696, *Propionibacterium acnes* ATCC 11827, and *Selenomonas noxia* ATCC 43541. Şekil 6.4.1’de, alınan tüm bölgelerdeki plak örneklerinin içeriğindeki 40 bakterinin gruplar arasında karşılaştırıldığı sonuçlar verilmiştir. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

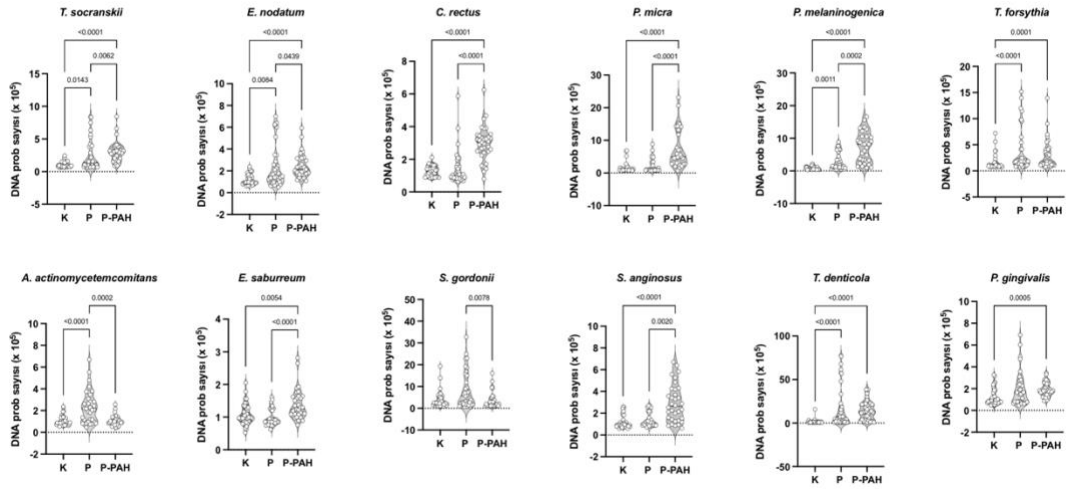




Şekil 6.4.1 : Tüm bölgelerden alınan örneklerin 40 bakteri açısından gruplar arasında karşılaştırılması. Kontrol (K), periodontitis (P) ve periodontitis-Parkinson hastalığı (P-PAH) gruplarından alınan örneklerdeki bakteri sayıları ortalama değerler olarak ($\times 10^5$) ifade edilmiştir. Değerler, kontrol grubundan 40, periodontitis grubundan 39 ve periodontitis-Parkinson hastalığı grubundan ise 35 adet örneğin checkerboard DNA-DNA hibridizasyon yöntemi ile elde edilen sonuçlarının ortalamalarını göstermektedir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi uygulanırken normal dağılan verilerin analizi için one-way ANOVA testi

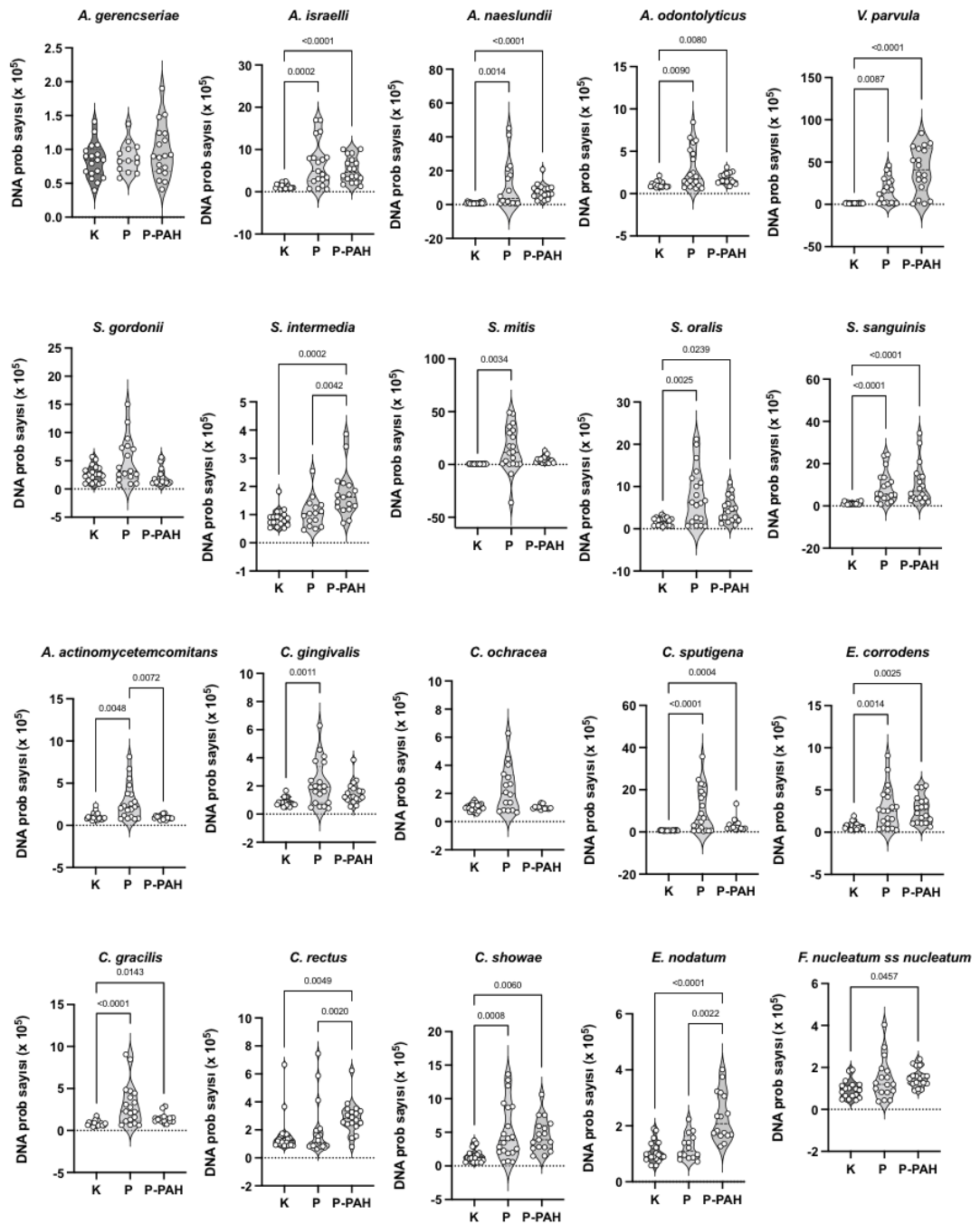
uygulanmıştır. Gruplar arası anlamlı fark $p<0.05$. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucu p değerleri grafiklerin üzerlerinde belirtilmiştir.

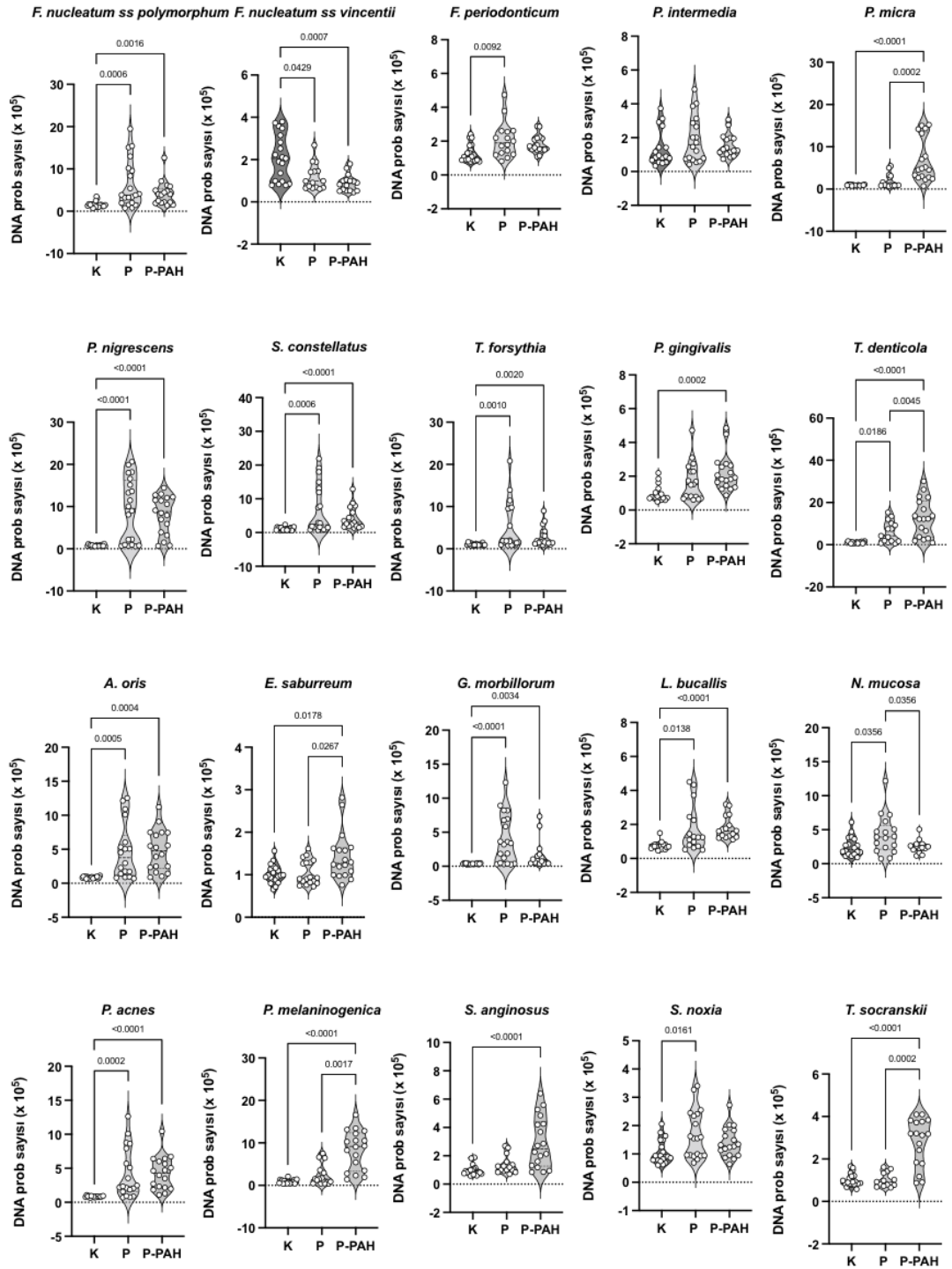
Tüm bölgelerin incelendiği sonuçlarda, P-PAH ve P grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan ($p<0,05$) ve çalışma için değerli olacak sonuçları vereceğini düşündüğümüz bakteri türleri belirlenmiştir. Çalışmamızda, periodontitis ve Parkinson hastalığı-periodontitis grupları arasında fark gösteren bakterilerin Parkinson hastalığının periodontitis üzerindeki etkisinin anlaşılması açısından bilgi verici olacağı düşünülmektedir. Plak örneklerinin alındığı tüm cepler için bu farkı gösteren bakteri türleri; *Traponema socranskii*, *Eubacterium nodatum*, *Campylobacter rectus*, *Parvimonas micra*, *Prevotella melaninogenica*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Eubacterium saburreum*, *Streptococcus gordonii* ve *Streptococcus anginosus* Şekil 6.4.2’de gösterilmiştir. Aynı zamanda bu şekilde kırmızı kompleks bakterileri olan *Traponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Tannerella forsythia* patojenlerinin tüm bölgelerden elde edilen sonuçları verilmiştir. Kırmızı komplekse ait olan bu üç bakteri kontrol ve periodontitis-Parkinson hastalığı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir (*T. denticola*, *T. forsythia* $p<0,001$; *P. gingivalis* $p<0,005$). *T. denticola* ve *T. forsythia* kontrol ve periodontitis grupları arasında istatistiksel anlamlı fark gösterirken ($p<0,0001$), *P. gingivalis* periodontitis grubunda daha fazla sayıda bulunmasına rağmen istatistiksel fark göstermemiştir.



Şekil 6.4.2 : Tüm bölgelerden alınan plak örneklerinin seçilen 12 adet bakteri özelinde sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması. Kontrol, periodontitis ve periodontitis-Parkinson hastalığı gruplarından alınan örneklerdeki bakteri sayıları ortalama değerler olarak ($\times 10^5$) ifade edilmiştir. Değerler; kontrol grubundan 40, periodontitis grubundan 39 ve periodontitis-Parkinson hastalığı grubundan ise 35 adet örneğin checkerboard DNA-DNA hibridizasyon yöntemi ile elde edilen sonuçlarının ortalamalarını göstermektedir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi uygulanırken normal dağılım gösteren verilerin analizi için one-way ANOVA testi uygulanmıştır. Gruplar arası anlamlı fark $p < 0.05$. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucu p değerleri grafiklerin üzerlerinde belirtilmiştir.

Derin bölgelerden alınan plak örneklerinin çalışmada incelenen tüm bakteriler açısından gruplar arasında karşılaştırıldığı sonuçlar Şekil 6.4.3'te gösterilmiştir.

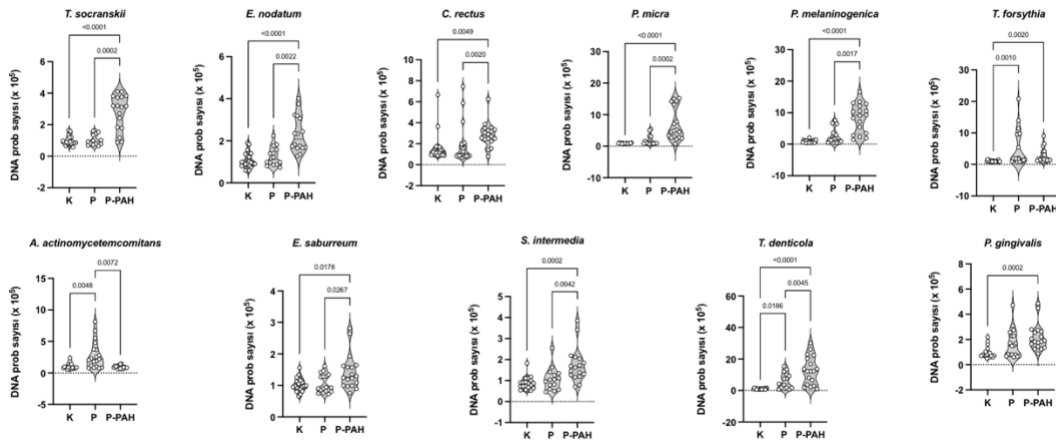




Şekil 6.4.3 : Derin ceplerden elde edilen mikrobiyolojik analiz sonuçları. Kontrol, periodontitis ve periodontitis-Parkinson hastalığı gruplarından alınan örneklerdeki bakteri sayıları ortalama değerler olarak ($\times 10^5$) ifade edilmiştir. Değerler kontrol ve periodontitis grubundan 20, periodontitis-Parkinson hastalığı grubundan 18 adet örneğin checkerboard DNA-DNA hibridizasyon yöntemi ile elde edilen sonuçlarının ortalamalarını göstermektedir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi uygulanırken normal dağılan verilerin analizi için one-

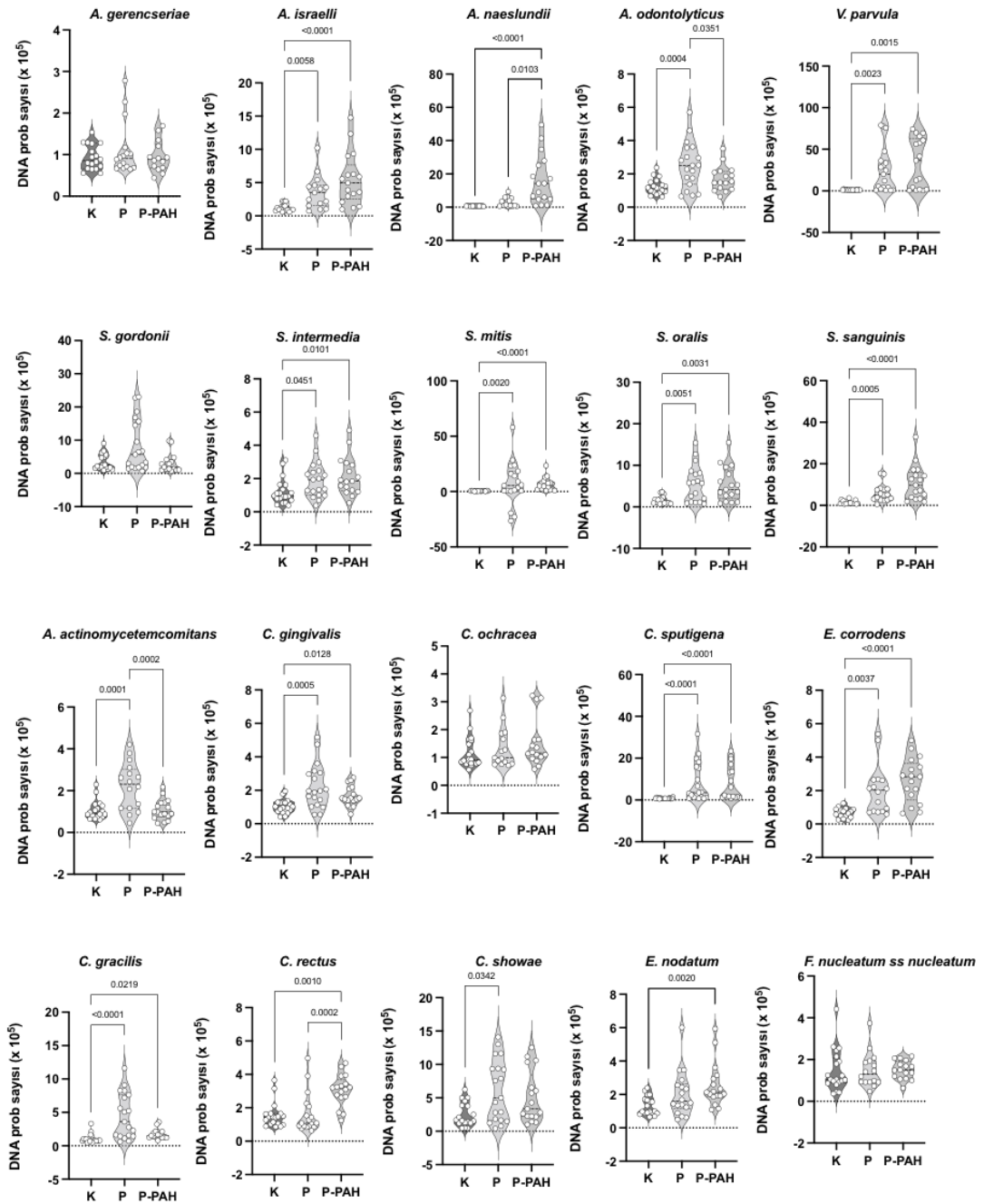
way ANOVA testi uygulanmıştır. Gruplar arası anlamlı fark $p<0.05$. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucu p değerleri grafiklerin üzerlerinde belirtilmiştir.

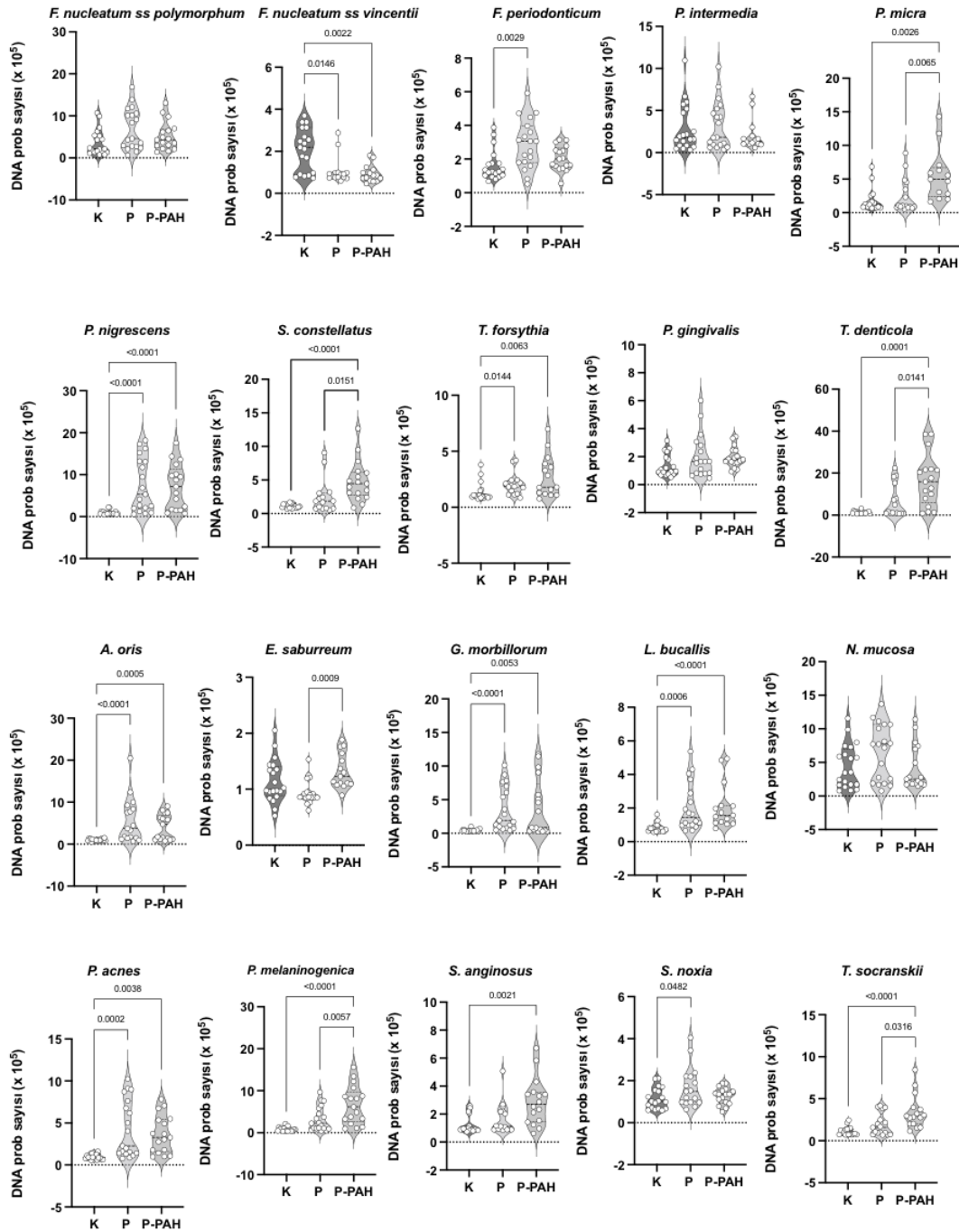
Derin ceplerin incelendiği karşılaştırmalarda bu çalışmada dikkat çeken ve bunun yanında P ve P-PAH grupları arasında istatistiksel anlamlı fark gösteren türler Şekil 6.4.4'te gösterilmiştir. *Traponema socranskii*, *Eubacterium nodatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Eubacterium saburreum*, *Campylobacter rectus*, *Parvimonas micra*, *Streptococcus intermedia*, *Traponema denticola*, *Prevotella melaninogenica* derin ceplerde P ve P-PAH grupları arasında istatistiksel anlamlı fark göstermiştir ($p<0.05$). Bunlara ek olarak kırmızı kompleks bakterilerinden *Porphyromonas gingivalis* ve *Tannerella forsythia* gruplar arasında karşılaştırılmış ve grafiklerde belirtilmiştir (Şekil 6.4.3).



Şekil 6.4.4 : Derin ceplerden alınan plak örneklerinin, seçilen 11 bakteri açısından sonuçlarını gösteren grafikler. Kontrol, periodontitis ve periodontitis-Parkinson hastalığı gruplarından alınan örneklerdeki bakteri sayıları ortalama değerler olarak ($\times 10^5$) ifade edilmiştir. Değerler, kontrol grubundan 20, periodontitis grubundan 20 ve periodontitis-Parkinson hastalığı grubundan 18 adet örneğin checkerboard DNA-DNA hibridizasyon yöntemi ile elde edilen sonuçlarının ortalamalarını göstermektedir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi uygulanırken normal dağılan verilerin analizi için one-way ANOVA testi uygulanmıştır. Gruplar arası anlamlı fark $p<0.05$. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucu p değerleri grafiklerin üzerlerinde belirtilmiştir.

Sıg ceplerden elde edilen mikrobiyolojik sonuçlar Şekil 6.4.5'te gösterilmiştir.

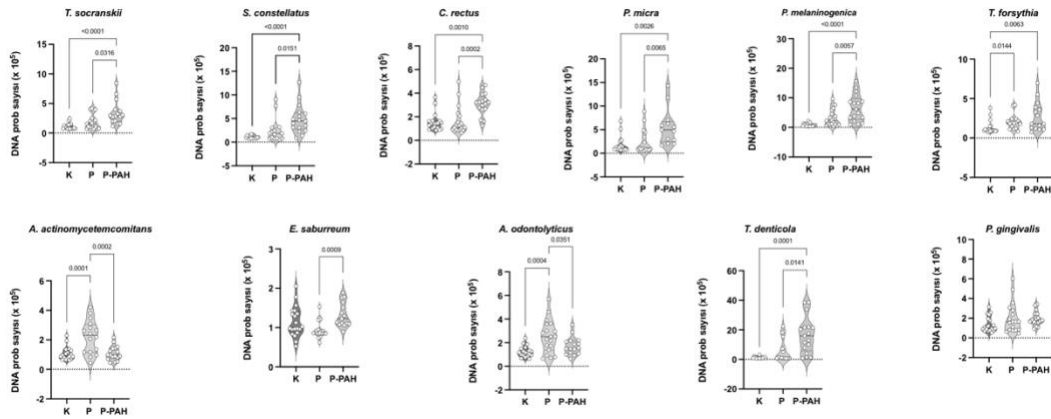




Şekil 6.4.5 : Sığ ceplerden elde edilen mikrobiyolojik analiz sonuçları. Kontrol, periodontitis ve periodontitis-Parkinson hastalığı gruplarından alınan örneklerdeki bakteri sayıları ortalama değerler olarak ($\times 10^5$) ifade edilmiştir. Değerler; kontrol grubundan 20, periodontitis grubundan 19 ve periodontitis-Parkinson hastalığı grubundan 17 adet örneğin checkerboard DNA-DNA hibridizasyon yöntemi ile elde edilen sonuçlarının ortalamalarını göstermektedir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi uygulanırken normal dağılılan verilerin analizi için one-way ANOVA testi uygulanmıştır. Gruplar arası anlamlı fark $p < 0.05$.

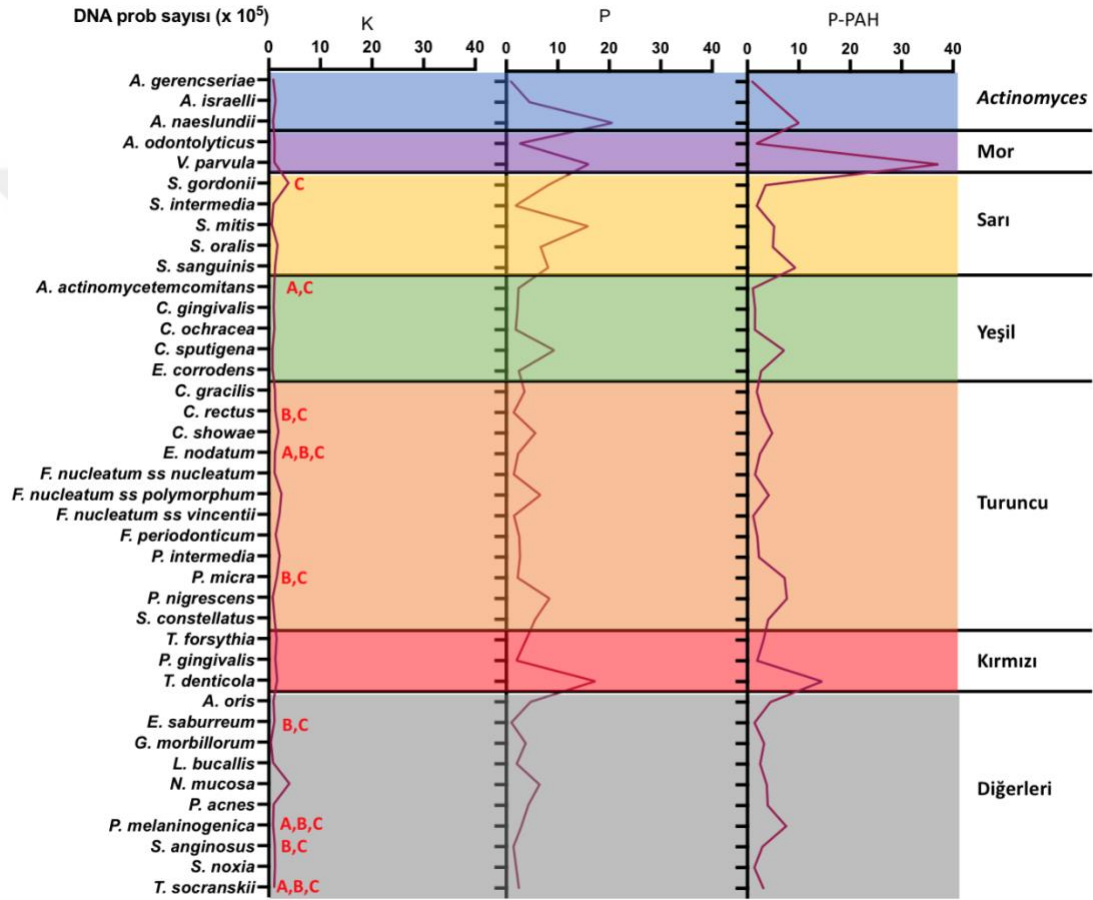
Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucu p değerleri grafiklerin üzerlerinde belirtilmiştir.

Sığ ceplerin incelendiği karşılaştırmalarda bu çalışmada dikkat çeken ve bunun yanında P ve P-PAH grupları arasında istatistiksel anlamlı fark gösteren türler Şekil 6.4.6’da gösterilmiştir. *Traponema socranskii*, *Streptococcus constellatus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Eubacterium saburreum*, *Campylobacter rectus*, *Parvimonas micra*, *Actinomyces odontolyticus*, *Prevotella melaninogenica*, *Traponema denticola*, derin ceplerde P ve P-PAH grupları arasında istatistiksel anlamlı fark göstermiştir ($p<0.05$). Bunlara ek olarak kırmızı kompleks bakterilerinden *Porphyromonas gingivalis* ve *Tannerella forsythia* gruplar arasında karşılaştırılmış ve grafiklerde belirtilmiştir (Şekil 6.4.6).

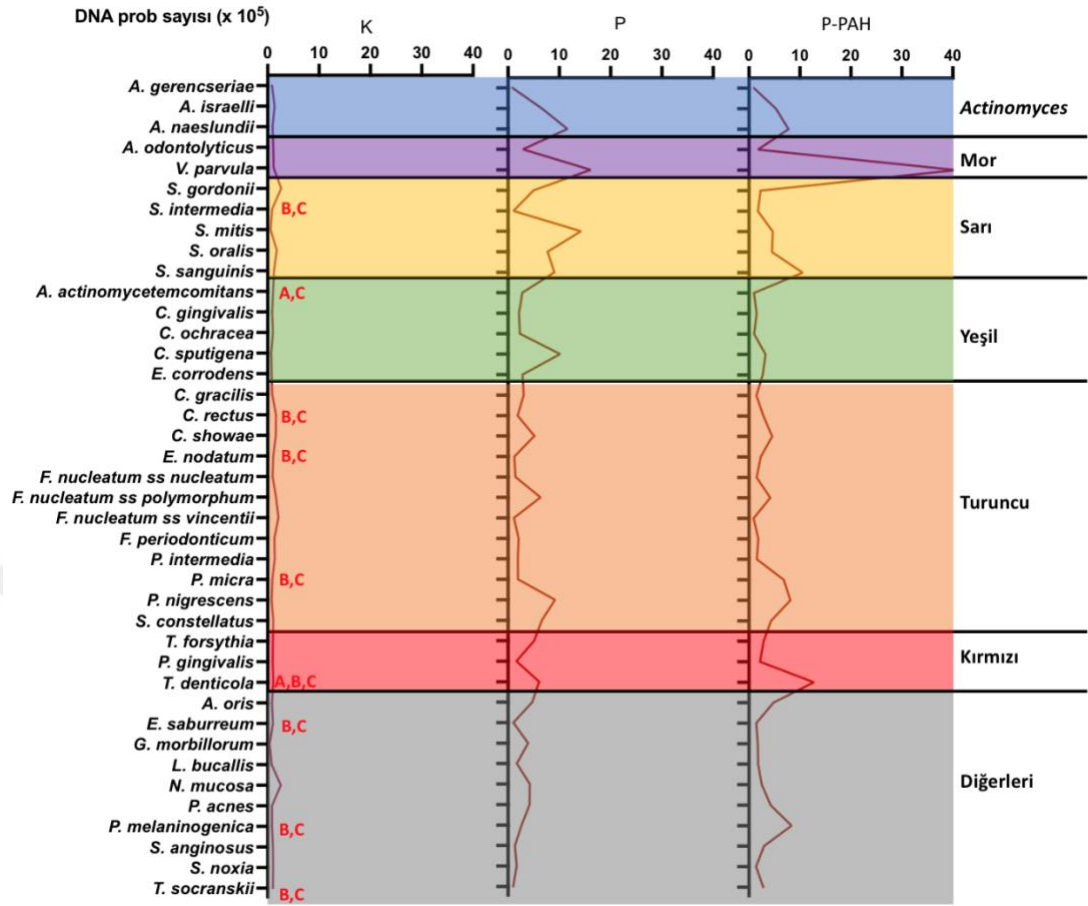


Şekil 6.4.6 : Sığ ceplerden elde edilen mikrobiyolojik sonuçlar arasından 11 adet bakterinin sonuçları. Kontrol, periodontitis ve periodontitis-Parkinson hastalığı gruplarından alınan örneklerdeki bakteri sayıları ortalama değerler olarak ($\times 10^5$) ifade edilmiştir. Değerler; kontrol grubundan 20, periodontitis grubundan 19 ve periodontitis-Parkinson hastalığı grubundan 17 adet örneğin checkerboard DNA-DNA hibridizasyon yöntemi ile elde edilen sonuçlarının ortalamalarını göstermektedir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi uygulanırken normal dağılan verilerin analizi için one-way ANOVA testi uygulanmıştır. Gruplar arası anlamlı fark $p<0.05$. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucu p değerleri grafiklerin üzerlerinde belirtilmiştir.

Bu çalışmada elde edilen mikrobiyolojik sonuçlar, Socransky ve ark. tarafından 1998’de tanımlanan bakterilerin patojenite seviyelerine göre kümelere ayrıldığı sınıflamaya göre yeniden sıralandırılmıştır (13). Şekil 6.4.7’de tüm bölgelerden elde edilen sonuçların bakteri kümelerine göre karşılaştırıldığı sonuçlar gösterilirken Şekil 6.4.8 ve 6.4.9’da sırası ile derin cepler ve sıg ceplerden elde edilen sonuçlar belirtilmiştir.



Şekil 6.4.7 : Kontrol, periodontitis ve periodontitis-Parkinson hastalığı gruplarındaki hastaların tüm bölgelerdeki subgingival plak örneklerindeki 40 adet bakterinin ortalama değerleri ($\times 10^5$). Değerler, kontrol grubundan 40, periodontitis grubundan 39 ve periodontitis-Parkinson hastalığı grubundan ise 35 adet örneğin checkerboard DNA-DNA hibridizasyon yöntemi ile elde edilen sonuçlarının ortalamalarını göstermektedir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi uygulanırken normal dağılım gösteren verilerin analizi için one-way ANOVA testi uygulanmıştır. ^A :K ve P grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p < 0.05$), ^B :K ve P-PAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p < 0.05$), ^C :P ve P-PAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p < 0.05$).



Şekil 6.4.8 : Kontrol, periodontitis ve periodontitis-Parkinson hastalığı gruplarındaki hastaların derin olan dişeti ceplerinden alınan subgingival plak örneklerindeki 40 adet bakterinin ortalama değerleri ($\times 10^5$). Değerler, kontrol grubundan 20, periodontitis grubundan 20 ve periodontitis-Parkinson hastalığı grubundan ise 18 adet örneğin checkerboard DNA-DNA hibridizasyon yöntemi ile elde edilen sonuçlarının ortalamalarını göstermektedir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi uygulanırken normal dağılan verilerin analizi için one-way ANOVA testi uygulanmıştır. ^A:K ve P grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0.05$), ^B:K ve P-PAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0.05$), ^C:P ve P-PAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0.05$).

7. TARTIŞMA

Çalışmamız Parkinson hastalığının periodontal hastalık üzerindeki etkilerinin mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır. Bu hedef ile 40 adet subgingival bakteri türü sistemik ve periodontal olarak sağlıklı, periodontitise sahip olan ve periodontitisli Parkinson hastalığına sahip bireylerde incelenmiştir. Sonuçlar incelenirken derin ve sık ceplerden alınan örnekler ve ayrıca tüm bölgeler kendi içlerinde değerlendirilmiştir.

Demografik bulgularımıza göre, P-PAH grubundaki hastaların yaş ortalamaları K ve P gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksektir. Bu sonuç, Parkinson hastalığının yaşla birlikte görülme sıklığının arttığını belirten çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (43, 46). Benzer şekilde erkek cinsiyeti görülme oranı P-PAH grubunda diğer gruplara göre daha yüksektir. Su sonuç, Parkinson hastalığının karakteristik özelliklerinin cinsiyetlere göre karşılaştırıldığı bir çalışmada kadınlarda Parkinson hastalığının daha geç görüldüğü sonucu ile uyumludur. Aynı çalışma bu durumun sebebinin kadınlardaki östrojen hormonu seviyesinin yüksek olması olabileceğini belirtmiştir (88). Periodontal hastalığın erkeklerde daha çok görülen bir hastalık olması ve aynı özelliği çalışmamızın sonuçlarında da görmemiz ile bu iki hastalık için erkek cinsiyetinin ortak bir risk faktörü olduğu belirtilebilir.

Periodontal klinik verilerin sonuçlarına göre P-PAH grubu sondalama derinliği ve plak indeksi skor ortalamalarında kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermiştir (Tablolar 6.1.1, 6.3.1, 6.3.2 ve 6.3.3). Bunun sebebi, Parkinson hastalığına sahip bireylerin aynı zamanda periodontitisli olmalarından dolayı cep derinliklerinin artmış olması olabilir. Bu verilere göre Parkinson hastalığının periodontitiste görülen cep derinliğinde artışa neden olmadığını söylemek mümkündür. Bu skorlar, çalışmamıza dahil edilen Parkinson hastalarının orta derece periodontal hastalık şiddetine sahip olduğunu göstermektedir. Sondalamada kanama indeksi ise P-PAH grubunda K ve P gruplarına göre istatistiksel fark göstererek yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar güncel bir çalışmanın sonuçları ile uyumludur (9). Parkinson hastalarında SKİ skorlarının yüksek olması hastalarda cep derinlikleri ve plak birikiminde belirgin bir yükseliş olmazken periodontal hastalığın daha aktif seyrettiğini göstermektedir.

Bu çalışma, Parkinson hastalarında subgingival bölgedeki mikrobiyota değişikliklerinin checkerboard DNA-DNA hibridizasyon tekniği ile incelenmesi

yönüyle literatürde benzeri olmayan bir nitelik taşımaktadır. Daha önce yapılan bir PAH ve ağız mikrobiyotası çalışması bukkal ve sublingual mukoza profilini incelerken (7) diğer bir çalışmada tükürük örnekleri analiz edilmiştir (8). Subgingival örneklerle çalışılan bir çalışmada DNA miktarı sekanslama yöntemi ile tespit edilmiştir (9). Çalışmamızda kullanılan checkerboard DNA-DNA hibridizasyon tekniği, düşük maliyetli oluşu ve bakteri DNA'ları hakkında net olarak sayım yapabiliyor olması açısından sekanslama tekniğine göre avantajlıdır.

Parkinson hastalarındaki bağırsak mikrobiyotasını inceleyen bir çalışma *Enterobacter* türlerinde artış, *Prevotella* türlerinde azalma tespit etmiştir (5). *Prevotella* türlerinin kontrol grubunda daha yüksek olduğunu belirten birkaç çalışma daha mevcuttur (4, 89). Azalan *Prevotella* türlerinin müsin sentezinin azalmasına yol açarak bağırsak geçirgenliğini arttırdığı öne sürülmüştür. Bitki polisakkaritlerini ve bağırsağın mukozal tabakasındaki müsin glikoproteinini sindirebilen kommensal bir tür olan *Prevotella* aynı zamanda bağışıklık sistemi ile etkileşime girebilmektedir (90). Varlığında sinir hücrelerini koruyucu kısa zincirli yağ asitleri üretimi ile tiamin ve folat biyosentezi gerçekleştirmektedir (91). Çalışmamızda *Prevotella nigrescens* periodontitis-Parkinson hastalığı grubunda periodontitis grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel fark görülmeyen bir azalma göstermiştir. Parkinson hastalığının mikrobiyotaya *Prevotella* türleri üzerinden gösterdiği etki çalışmamızdaki tüm bölgeler ile derin ve sık ceplerden alınan plak örnekleri içeriğinde görülebilmektedir. Bu sonuç ile Parkinson hastalığının periodontitis üzerinde *Prevotella* türleri üzerinden etki gösterdiğini belirtmek mümkün olabilir. Bunun olası nedeni; *Prevotella* türlerinin azalması ile müsin seviyesinin düşmesinin periodontal dokulardaki geçirgenliği artırarak periodontitise yol açabilmesi olabilir. *Prevotella* seviyesinin azalmasına bağlı olarak, sinir hücrelerinin bakteri endotoksinlerine karşı korunmasız hale gelerek Parkinson patogenezi ve periodontitis arasındaki nöronal bağlantı yollarını etkinleştirmesi diğer bir olası sebep olabilir.

Sağlıklı kontrol hastaları ile Parkinson hastalarının bağırsak mikrobiyotasının karşılaştırıldığı bir çalışmada Parkinson hastalarının dışkı örneklerinde *Streptococcus* türlerinde artış tespit edilmiştir (55). Çalışmamızda, turuncu kompleks grubuna ait olan *Streptococcus* türlerinden *S.anginosus* ve *S.sanguinis* tüm bölgelerden elde edilen plak örnekleri içeriğinde periodontitis grubu ile karşılaştırıldığında P-PAH grubunda

artış göstermiştir. *S.intermedius* ise kontrol ve periodontitis grupları ile karşılaştırıldığında derin ceplerden alınan plak örneklerinde P-PAH grubunda artmıştır. Nörotoksinler salgılayarak kalıcı nörolojik hasara yol açabilen *Streptococcus* türlerinin dokularda artışı Parkinson hastalığındaki immuno-enflamatuvar yolaklarla ilişkilendirilmiştir (92). *Streptococcus* türleri, subgingival florada sağlıkta da mevcut olmalarıyla birlikte periodontal hastalık durumunda sayıları çoğalmaktadır (13). Bu türler, doğrudan hastalığa yol açmasalar bile ortamın disbiyozu geçişinde etkilidirler. Parkinson hastalığı varlığında periodontitis grubuna göre bu türlerin artması Parkinson hastalığının periodontitis için risk oluşturabilecek ortamı sağlayabileceğini göstermektedir.

Mikrobiyolojik analiz sonuçlarına göre *T.socranskii* derin ve sığ ceplerde, aynı zamanda tüm bölgelerde hem K ve P-PAH grupları arasında hem de P ve P-PAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir (Şekil 6.4.1, 6.4.3 ve 6.4.5). Yapılan çalışmalarda *T.socranskii*'nin şiddetli periodontal yıkımın olduğu bölgelerde tespit edildiği ve periodontitisle ilişkili olduğu bildirilmiştir (93, 94). Spiroket sınıfında yer alan bu Gram-negatif bakteri, hedef hücrelerle doğrudan etkileşime geçerek metabolik ürünleri ve endotoksinleri aracılığı ile dokulara yerleşmektedir (95). Parkinson mikrobiyotasında daha önce bu bakteri ile ilişkili sonuçlara rastlanmamaktadır. Buna rağmen, nöroenflamatuvar bir hastalık olan Alzheimer hastalığına sahip hastalarla yapılan bir kadavra çalışmasında *T.socranskii*, hastaların trigeminal ganglionlarında tespit edilmiştir (71). Bu sonuç *T.socranskii*'nin nöronal aksonlara erişimi olabileceğini göstermektedir. Literatürdeki bu sonuçlar dikkate alınarak çalışmamızda Parkinson hastalarının subgingival plak örneklerinde bu patojenin artan seviyelerde bulunduğu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, Parkinson hastalığında bu bakterinin etkinlik gösterip periodontitisi şiddetlendirebileceği fikri şekillenmektedir.

A. actinomycescomitans tüm bölgelerde ve tüm ceplerde kontrol ve periodontitis-Parkinson hastalığı grupları ile karşılaştırıldığında, periodontitis grubunda yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir. *A. actinomycescomitans* lokalize agresif periodontitis ve refraktör periodontitis olmak üzere belirli agresif periodontitis türleri ile ilişkili bir patojendir (96). Mevcut çalışmada bu patojenin P-PAH grubunda anlamlı olarak düşük tespit edilmesi

çalışmamızın uzun süreli bir çalışma değil kesitsel bir çalışma olması ile açıklanabilir. Bu durum, *A. actinomycetemcomitans*'ın tüm ağız florasına oranla daha düşük seviyelerde bulunduğu girişimsel ve gözlemsel çalışmalar ile desteklenmektedir (97). Gram-negatif, kapnofilik, fakültatif anaerob bir basil olan bu bakteri; sahip olduğu virülans faktörleri sayesinde bulunduğu ortamdaki kolonizasyonu teşvik etmekte, konakta doku yıkımına neden olmakta ve konağın doku tamiri için sahip olduğu faktörleri inhibe etmektedir. Bunların yanı sıra güçlü adezyon ve istila yeteneğine sahiptir (98). Sahip olduğu lökotosin konak bağışıklık hücrelerinin yıkımından sorumludur ve *A. actinomycetemcomitans*'ın konak makrofajları tarafından öldürülmesini engellemektedir. Sitoletal genişleyen toksin ile konağın bağışıklık yanıtında değişikliğe neden olup enfeksiyon mekanizmasının gidişatını bozmaktadır (99). Parkinson grubunda azalan miktarda görülmesi bu bakterinin çalışmamızın yapıldığı dönemdeki miktarı ile alakalı olarak yorumlanabiliyor olsa da, düşük seviyelerde bulunması hastalık patogenezinde etkin bir role sahip olmasına engel olmamaktadır. Bu nedenle Parkinson hastalığının periodontitis üzerindeki etkisini incelenirken *A. actinomycetemcomitans* seviyeleri bilgi verici olacaktır.

C. rectus, turuncu kompleks bakteri kümesine ait olan ve periodontal sağlıktan hastalığa geçiş ile karakterize olmuş bir patojendir (100). Bir nörodejeneratif hastalık olan Alzheimer hastalığı ile yapılan mikrobiyolojik bir çalışmada; *C.rectus*, *P.gingivalis* ve *P.melaninogenica* ile birlikte Alzheimer hastalığının bulguları ile ilişkilendirilmiştir (101). Çalışmamızda tüm bölgeler ve derin ceplerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında *C.rectus*, *P.gingivalis* ve *P. melaninogenica*, P-PAH grubunda yüksek bulunmuştur (Şekil 6.4.1 ve 6.4.3). Bu değer istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir. Periodontal patojenler konağın enfeksiyon ile mücadele etmek için ürettiği pro-enflamatuvar sitokinleri baskılayabilmektedirler. *C.rectus* tarafından monositlerin interlökin-1 alfa üretiminin indüklendiği durumda, *P.gingivalis*'in interlökin-1 alfa üretimini %72 oranında baskılayabildiği belirtilmiştir (102). Bu literatürle birlikte çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde Parkinson grubunda *C.rectus* seviyesinde artış görülmesinin, Parkinson hastalığının periodontal dokulardaki enflamatuvar durumu şiddetlendirerek periodontitiste görülen karmaşık enfeksiyona katkı sağlayabileceği düşünülebilir. Bu patojenlerin periodontal hastalıkta

yüksek bulunması beklenen bir sonuç olmakla birlikte Parkinson hastalarında yükselen seviyelerde bulunması yeni bir bulgudur.

Çalışmamızda, P ve P-PAH grupları arasında tüm bölgeler ve tüm ceplerde istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren ve P-PAH grubunda yüksek seviyede görülen bir diğer patojen *P.micra* 'dır. Bu patojenin *P. gingivalis* 'in hayatta kalması için ortamı elverişli hale getirdiği ve *P.gingivalis* için bir virülans faktörü olan gingipainlerin *P.micra* varlığında daha fazla olduğu bildirilmiştir (103). Bu verilerle uyumlu olarak çalışmamızda *P. gingivalis* ve *P.micra* kontrol grubu ile karşılaştırıldığında P-PAH grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir. Periodontal hastalıkta görülen bu faydacı ilişkisinin Parkinson hastalığı varlığında daha artıyor olması Parkinson hastalığının periodontitis oluşumu için mikrobiyota içerisinde daha elverişli bir ortam yarattığı sonucunu düşündürtebilir.

P.gingivalis 'in Parkinson hastalığında görülen nöroenflamasyona doğrudan ya da virülans faktörleri sayesinde dolaylı olarak katkı sağladığını açıklayan literatürlerden giriş kısmında ayrıntılı şekilde bahsetmiştik. Parkinson hastalarının dışkı örneklerinin mikrobiyolojik analizlerinin yapıldığı çalışmalarda *Porphyromonas* türlerinde artış tespit edilmiştir (4, 89). Çalışmamızda Parkinson hastalığının periodontitise, *P.gingivalis* üzerinden etkisi anaerobik ortamın hâkim olduğu derin subgingival bölgelerde görülmektedir. Bu bölgelerde *P.gingivalis* 'in bu sonucu sadece cep derinliği artışında göstermiş olması, derin ceplerin bu patojenin hayatta kalması için daha uygun bir ortam sağlaması ile açıklanabilir.

Kırmızı kompleks bakterilerinden olan ve periodontal hastalık patogeneğinde anahtar göreve sahip *P.gingivalis*, çalışmamızda derin cepler ve tüm bölgeler için yapılan sonuçlarında kontrol ve P-PAH grupları arasında istatistiksel anlamlı fark göstermiştir. Aynı zamanda *P.gingivalis* bakteri sayıları anlamlı fark göstermese de periodontitis grubunda diğer iki gruba göre yüksektir. P-PAH grubunda periodontitisin şiddetinin artması ile *P.gingivalis* değerlerinde de yükselme görülmesi beklenirken, bu grupta sayısının azalması hastaların PAH tedavisi için kullandığı ilaçların etkisini düşündürmektedir. Bu hastaların kullandığı dopamin agonisti ilaçların, Levodopa ile kombine kullanıldığı durumlarda enflamasyonu baskılayıcı etkileri olduğu (104); nöron ve mikrogliyalarda TNF- α , prostoglandin E2 ve nitrik oksit seviyelerinde azalmaya yol açtığı daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (105). Bu veriler göz önüne

alındığında hastaların kullandığı ilaçların enflamasyonu baskılayarak *P.gingivalis* için elverişli ortamda bozulmaya yol açması söz konusu olabilir. Çalışmanın sonuçlarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında P grubunda yüksek bulup, P-PAH grubunda seviyesi azalmış olan diğer bir kırmızı kompleks bakterisi *T.denticola* için de benzer yorumların yapılması mümkündür.

Kırmızı komplekse ait üçüncü patojen olan Gram-negatif *T.forsythia* bakteri sayısı tüm bölgeler ve tüm cep derinliklerinde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında P grubunda yüksek bulunmuştur. Büyümek için peptit ve serbest amino asitlere ihtiyaç duyan bu bakteri, tripsin-benzeri proteaz ile konak proteinlerini sindirerek beslenmektedir. Ayrıca; konağın sindirim enzimlerini aktive etme, bakteriyel kolonizasyon için konak hücrelerinde değişikliğe neden olma, bağışıklık sistemi elemanlarına bağlanarak doğal ve kazanılmış bağışıklığı paralyze etme ve pıhtılaşmayı sağlayan molekülleri aktive etme gibi virülans mekanizmaları bulunmaktadır (106). Periodontitisin şiddeti ile ilişkili olan bu patojen, çalışmamızın sonuçlarına göre Parkinson hastalığı varlığında istatistiksel fark göstermemesine rağmen yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. Parkinson hastalığının periodontitis üzerindeki etkisi mikrobiyota değişikliklerine yol açarken, periodontitiste yıkıcı etkiler gösteren bu patojenin subgingival alanlarda sayısının artması periodontitisin Parkinson hastalığı varlığında şiddetlendiğinin göstergesi olabilir.

Bu çalışmada hastalardan alınan subgingival plak örnekleri derin cepler ve sığ cepler olarak iki ayrı grupta incelenmiştir. Bu ayrımın yapılmasındaki amaç mikrobiyal dental plağın cep derinliği artışı ile değişen mikrobiyal içeriğinin incelenebilmesidir. Farklı derinlikteki ceplerden alınan örneklerdeki periodontopatojenlerin miktarındaki değişimin incelenmesi ile Parkinson hastalığının periodontitis üzerindeki etkisi ve periodontitis şiddetinde ne ölçüde etkili olduğu konusunun aydınlatılması hedeflenmiştir.

Ağız içerisinde mikroorganizmaların var olabileceği farklı yüzey özelliklerine, besin kaynaklarına ve mekanik faktörlere sahip olan birçok yerleşim alanı bulunmaktadır. Her birinin kendine has özellikleri olan bu alanlar maya, bakteri ve virüslerin kolonizasyonu için uygun ortamlar sağlamaktadır (107). Ağız içerisindeki flora bulunduğu konuma göre değişkenlik göstermekte (12) ve aynı bireye ait dil dorsumu ve supragingival plak örnekleri içeriğinde dahi belirgin farklılıklar

görülmektedir (30). Çalışmamızda bu yaşam alanlarından biri olan subgingival alanlardaki plak örnekleri ile çalışılmasının birkaç farklı avantajı bulunmaktadır. Subgingival alanlar özellikle anaerob türlerin yaşam alanı için olanak sağlayan, bireysel ağız bakım teknikleri ile temizlenemeyen alanlar olması açısından hastalık yapıcı türlerin tespiti için uygundur. İkinci avantaj, ağız içerisindeki bölgelerden çalışmalar için örnek toplanılmasının kolay olmasıdır. Bu da ağız mikrobiyotası çalışmalarının hızlı ve invaziv olmayan bir şekilde uygulanmasını sağlar. Üçüncü olarak, ağız mikrobiyotası genel ve bölgesel sağlık ile yakından ilişkilidir (56). Bu örneklerin incelenmesi ile ağız florasındaki değişimlerin lokal etkileri ve aynı zamanda sistemik olarak etki gösteren hastalıklarla ilişkilerinin incelenmesi mümkün olmaktadır.

Çalışmamızın ana limitasyonu çalışma gruplarındaki hasta sayılarının düşük olmasıdır. Mikrobiyal değişimdeki etkilerin daha anlaşılır biçimde incelenmesi için geniş hasta grupları ile çalışılması faydalı olabilir. Bir diğer limitasyon ise çalışmanın kesitsel bir yapıda olmasıdır. Bu özelliğinden ötürü hastaların mikrobiyotasındaki değişimlerin incelemesi yapılamamaktadır. Uzunlamasına çalışmalar ile mikrobiyota içeriğindeki değişimlerin takip edilmesi Parkinson hastalığının periodontitis üzerindeki etkisinin aydınlatılmasında etkili olabilir. Gelecekte, bu çalışmanın hayvan modelleri üzerinde denemesi hastalık gelişimi sırasında dahi mikrobiyal değişimlerin incelenebilmesi açısından yarar sağlayabilir. Ayrıca mikrobiyolojik analizlerin kapsamının genişletilmesi amacıyla tükürük içeriğindeki bakteri değerleri incelenip sonuçları plak içerikleri ile karşılaştırılabilir.

Yaptığımız bu çalışmada, subgingival ortamda yer alan periodontopatojenlerin Parkinson-periodontitis grubu ile ilişkisinin incelenmesinin, periodontitis ve PAH arasındaki ilişkinin aydınlatılmasında yol gösterici olması beklenmektedir. Parkinson hastalığının enflamatuvar altyapısı ve periodontitisin disbiyotik kökenli enflamatuvar bir hastalık olmasından dolayı Parkinson hastalığının periodontitis şiddetini etkileyeceği öngörülmüştür. Periodontal hastalığa sahip Parkinson hastalarında ağız bakımının kötüleşmesi, sistemik enflamatuvar yükün artması, ağız florasında değişiklikler meydana gelmesi ile periodontitisle ilişkilendirilen patojenlerin miktarının artması beklenmektedir. Çalışmamızın klinik uygulamada; periodontal tedavinin kapsamının genişletilmesi, Parkinson hastalarındaki ilerleyişin takibi için

periodontal incelemenin yapılması ve periodontal hastalık için risk unsuru olabilecek bir hastalığın tanımlanması gibi katkılarının olabilmesi muhtemeldir.



8. SONUÇ

Periodontitis-Parkinson hastalığı grubundaki bireylerde;

- 1) *Prevotella nigrescens* seviyesinde azalma ile
- 2) *Streptococcus intermedius* sayılarında artış,
- 3) *Parvimonas micra* artışı ile korele *Porphyromonas gingivalis* seviyesinde yükselme ve
- 4) Sondalamada kanama indeksi ortalamalarının periodontitis-Parkinson hastalığı grubunda artan seviyelerde bulunması

periodontal hastalığın Parkinson hastalığı varlığında şiddetlendiği görüşünü desteklemektedir.

Sonuçlarımıza göre Parkinson hastalığı subgingival mikrobiyotada değişime neden olmaktadır. Parkinson hastalığı, periodontitis için bir risk faktörü teşkil edebilir. İlave çalışmalarla periodontitis ve Parkinson hastalığı arasındaki nedensel ilişki çift yönlü olarak aydınlatılabilir.

9. KAYNAKLAR

1. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 366(9499):1809-20, 2005.
2. Roberts FA, Darveau RP. Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: symbiosis and dysbiosis. *Periodontol 2000*. 69(1):18-27, 2015.
3. Diaz PI. Microbial diversity and interactions in subgingival biofilm communities. *Front Oral Biol*. 15:17-40, 2012.
4. Lin CH, Chen CC, Chiang HL, Liou JM, Chang CM, Lu TP, et al. Altered gut microbiota and inflammatory cytokine responses in patients with Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*. 16(1):129, 2019.
5. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*. 30(3):350-8, 2015.
6. Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, Okuno T, Asahara T, Nomoto K, et al. Intestinal Dysbiosis and Lowered Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein in Parkinson's Disease. *PLoS One*. 10(11):e0142164, 2015.
7. Pereira PAB, Aho VTE, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, Scheperjans F. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 38:61-7, 2017.
8. Mihaila D, Donegan J, Barns S, LaRocca D, Du Q, Zheng D, et al. The oral microbiome of early stage Parkinson's disease and its relationship with functional measures of motor and non-motor function. *PLoS One*. 14(6):e0218252, 2019.

9. Fleury V, Zekeridou A, Lazarevic V, Gaïa N, Giannopoulou C, Genton L, et al. Oral Dysbiosis and Inflammation in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 11(2):619-3, 2021.
10. Sureda A, Daglia M, Argüelles Castilla S, Sanadgol N, Fazel Nabavi S, Khan H, et al. Oral microbiota and Alzheimer's disease: Do all roads lead to Rome? *Pharmacol Res.* 151:104582, 2020.
11. Botelho J, Mascarenhas P, Mendes JJ, Machado V. Network Protein Interaction in Parkinson's Disease and Periodontitis Interplay: A Preliminary Bioinformatic Analysis. *Genes (Basel).* 11(11), 2020.
12. Slots J. Microflora in the healthy gingival sulcus in man. *Scand J Dent Res.* 85(4):247-54, 1977.
13. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998;25(2):134-44.
14. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000.* 75(1):7-23, 2017.
15. Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol.* 8(7):481-90, 2010.
16. Tonetti MS, Sanz M. Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. *J Clin Periodontol.* 46(4):398-405, 2019.
17. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 89 Suppl 1:S173-S82, 2018.

18. Teles F, Wang Y, Hajishengallis G, Hasturk H, Marchesan JT. Impact of systemic factors in shaping the periodontal microbiome. *Periodontol 2000*. 85(1):126-60, 2021.
19. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 25:8-20, 2001.
20. Ganesan SM, Joshi V, Fellows M, Dabdoub SM, Nagaraja HN, O'Donnell B, et al. A tale of two risks: smoking, diabetes and the subgingival microbiome. *ISME J*. 11(9):2075-89, 2017.
21. Saeb ATM, Al-Rubeaan KA, Aldosary K, Udaya Raja GK, Mani B, Abouelhoda M, et al. Relative reduction of biological and phylogenetic diversity of the oral microbiota of diabetes and pre-diabetes patients. *Microb Pathog*. 128:215-29, 2019.
22. Lenartova M, Tesinska B, Janatova T, Hrebicek O, Mysak J, Janata J, et al. The Oral Microbiome in Periodontal Health. *Front Cell Infect Microbiol*. 11:629723, 2021.
23. Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. *J Periodontol*. 79(8 Suppl):1601-8, 2008.
24. Berezow AB, Darveau RP. Microbial shift and periodontitis. *Periodontol 2000*. 55(1):36-47, 2011.
25. Jiao Y, Hasegawa M, Inohara N. The Role of Oral Pathobionts in Dysbiosis during Periodontitis Development. *J Dent Res*. 93(6):539-46, 2014.
26. Jakubovics NS, Kolenbrander PE. The road to ruin: the formation of disease-associated oral biofilms. *Oral Dis*. 16(8):729-39, 2010.

27. Yamashita Y, Takeshita T. The oral microbiome and human health. *J Oral Sci.* 59(2):201-6, 2017.
28. Listgarten MA. Structure of the microbial flora associated with periodontal health and disease in man. A light and electron microscopic study. *J Periodontol.* 47(1):1-18, 1976.
29. Moore WE, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 5:66-77, 1994.
30. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000.* 38:135-87, 2005.
31. Mombelli A. Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. *Periodontol 2000.* 76(1):85-96, 2018.
32. Hashioka S, Inoue K, Miyaoka T, Hayashida M, Wake R, Oh-Nishi A, et al. The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: More Than Psychosocial Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 20(15), 2019.
33. Socransky SS, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol 2000.* 5:7-25, 1994.
34. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000.* 62(1):203-17, 2013.
35. Holt SC, Ebersole JL. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the "red complex", a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontol 2000.* 38:72-122, 2005.

36. Darveau RP, Belton CM, Reife RA, Lamont RJ. Local chemokine paralysis, a novel pathogenic mechanism for *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun*. 66(4):1660-5, 1998.
37. Takeuchi H, Hirano T, Whitmore SE, Morisaki I, Amano A, Lamont RJ. The serine phosphatase SerB of *Porphyromonas gingivalis* suppresses IL-8 production by dephosphorylation of NF- κ B RelA/p65. *PLoS Pathog*. 9(4):e1003326, 2013.
38. Darveau RP. The oral microbial consortium's interaction with the periodontal innate defense system. *DNA Cell Biol*. 28(8):389-95, 2009.
39. Quinchia-Rios BH, Guerrero M, Abozeid S, Bainbridge B, Darveau R, Compton T, et al. Down-regulation of epidermal growth factor receptor-dependent signaling by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide in life-expanded human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res*. 43(3):290-304, 2008.
40. Hajishengallis G, Wang M, Liang S, Triantafilou M, Triantafilou K. Pathogen induction of CXCR4/TLR2 cross-talk impairs host defense function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105(36):13532-7, 2008.
41. Kaur T, Uppoor A, Naik D. Parkinson's disease and periodontitis - the missing link? A review. *Gerodontology*. 33(4):434-8, 2016.
42. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol*. 72(9):1221-7, 2001.
43. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 124(8):901-5, 2017.
44. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)*. 6(1):65-74, 2014.

45. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. *P T*. 40(8):504-32, 2015.
46. Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am J Med*. 132(7):802-7, 2019.
47. Feng YK, Wu QL, Peng YW, Liang FY, You HJ, Feng YW, et al. Oral *P. gingivalis* impairs gut permeability and mediates immune responses associated with neurodegeneration in LRRK2 R1441G mice. *J Neuroinflammation*. 17(1):347, 2020.
48. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 109(Pt B):249-57, 2018.
49. Hanisch UK. Microglia as a source and target of cytokines. *Glia*. 40(2):140-55, 2002.
50. Marogianni C, Sokratous M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Bogdanos D, Xiromerisiou G. Neurodegeneration and Inflammation-An Interesting Interplay in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 21(22), 2020.
51. Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, Grundmann D, Philippeit H, Bürmann J, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord*. 32:66-72, 2016.
52. Petrov VA, Saltykova IV, Zhukova IA, Alifirova VM, Zhukova NG, Dorofeeva YB, et al. Analysis of Gut Microbiota in Patients with Parkinson's Disease. *Bull Exp Biol Med*. 162(6):734-7, 2017.

53. Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, Wissemann WT, Lewis MR, Wallen ZD, et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Mov Disord.* 32(5):739-49, 2017.
54. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 30(10):1351-60, 2015.
55. Li W, Wu X, Hu X, Wang T, Liang S, Duan Y, et al. Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Sci China Life Sci.* 60(11):1223-33, 2017.
56. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res.* 69(1):137-43, 2013.
57. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 192(19):5002-17, 2010.
58. Kumar PS. Oral microbiota and systemic disease. *Anaerobe.* 24:90-3, 2013.
59. Cicciù M, Risitano G, Lo Giudice G, Bramanti E. Periodontal health and caries prevalence evaluation in patients affected by Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2012:541908, 2012.
60. Lyra P, Machado V, Proença L, Domingos J, Godinho C, Mendes JJ, et al. Parkinson's Disease, Periodontitis and Patient-Related Outcomes: A Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas).* 56(8), 2020.
61. Schwarz J, Heimhilger E, Storch A. Increased periodontal pathology in Parkinson's disease. *J Neurol.* 253(5):608-11, 2006.

62. Chen CK, Huang JY, Wu YT, Chang YC. Dental Scaling Decreases the Risk of Parkinson's Disease: A Nationwide Population-Based Nested Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health*. 15(8), 2018.
63. Dirks SJ, Paunovich ED, Terezhalmay GT, Chiodo LK. The patient with Parkinson's disease. *Quintessence Int*. 34(5):379-93, 2003.
64. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White III CL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol*. 119(6):689-702, 2010.
65. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther*. 130(2):226-38, 2011.
66. Perry VH. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun*. 18(5):407-13, 2004.
67. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J*. 42(1):27-35, 2019.
68. Frister A, Schmidt C, Schneble N, Brodhun M, Gonnert FA, Bauer M, et al. Phosphoinositide 3-kinase γ affects LPS-induced disturbance of blood-brain barrier via lipid kinase-independent control of cAMP in microglial cells. *Neuromolecular Med*. 16(4):704-13, 2014.
69. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis*. 36(4):665-77, 2013.

70. Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol.* 7:29143, 2015.
71. Riviere GR, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol.* 17(2):113-8, 2002.
72. Liu Y, Wu Z, Nakanishi Y, Ni J, Hayashi Y, Takayama F, et al. Infection of microglia with *Porphyromonas gingivalis* promotes cell migration and an inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice. *Sci Rep.* 7(1):11759, 2017.
73. Liu Y, Wu Z, Zhang X, Ni J, Yu W, Zhou Y, et al. Leptomeningeal cells transduce peripheral macrophages inflammatory signal to microglia in response to *Porphyromonas gingivalis* LPS. *Mediators Inflamm.* 2013:407562, 2013.
74. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, et al. *Porphyromonas gingivalis*: major periodontopathic pathogen overview. *J Immunol Res.* 2014:476068, 2014.
75. Guo Y, Nguyen KA, Potempa J. Dichotomy of gingipains action as virulence factors: from cleaving substrates with the precision of a surgeon's knife to a meat chopper-like brutal degradation of proteins. *Periodontol 2000.* 54(1):15-44, 2010.
76. Adams B, Nunes JM, Page MJ, Roberts T, Carr J, Nell TA, et al. Parkinson's Disease: A Systemic Inflammatory Disease Accompanied by Bacterial Inflammagens. *Front Aging Neurosci.* 11:210, 2019.
77. Li D, Ren T, Li H, Liao G, Zhang X. : A key role in Parkinson's disease with cognitive impairment? *Front Neurol.* 13:945523, 2022.

78. Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, Matsuda Y, Minagawa T, Takahashi N, et al. Oral Administration of *P. gingivalis* Induces Dysbiosis of Gut Microbiota and Impaired Barrier Function Leading to Dissemination of Enterobacteria to the Liver. *PLoS One*. 10(7):e0134234, 2015.
79. Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, Minagawa T, Nakajima M, Ryder MI, et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep*. 4:4828, 2014.
80. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 55(3):181-4, 1992.
81. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. 45 Suppl 20:S149-S61, 2018.
82. Gürlek Ö, Gümüş P, Nile CJ, Lappin DF, Buduneli N. Biomarkers and Bacteria Around Implants and Natural Teeth in the Same Individuals. *J Periodontol*. 88(8):752-61, 2017.
83. Silness J, Loe H. Periodontal Disease In Pregnancy. II. Correlation Between Oral Hygiene And Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand*. 22:121-35, 1964.
84. Teles FRF, Lynch MC, Patel M, Torresyap G, Martin L. Bacterial resistance to minocycline after adjunctive minocycline microspheres during periodontal maintenance: A randomized clinical trial. *J Periodontol*. 92(9):1222-31, 2021.
85. Socranksy SS, Haffajee AD, Smith C, Martin L, Haffajee JA, Uzel NG, et al. Use of checkerboard DNA-DNA hybridization to study complex microbial ecosystems. *Oral Microbiol Immunol*. 19(6):352-62, 2004.

86. Feinberg AP, Vogelstein B. A technique for radiolabeling DNA restriction endonuclease fragments to high specific activity. *Anal Biochem.* 132(1):6-13, 1983.
87. Engler-Blum G, Meier M, Frank J, Müller GA. Reduction of background problems in nonradioactive northern and Southern blot analyses enables higher sensitivity than ³²P-based hybridizations. *Anal Biochem.* 210(2):235-44, 1993.
88. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 78(8):819-24, 2007.
89. Li F, Wang P, Chen Z, Sui X, Xie X, Zhang J. Alteration of the fecal microbiota in North-Eastern Han Chinese population with sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 707:134297, 2019.
90. Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, Labaer J, Adams JB, et al. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One.* 8(7):e68322, 2013.
91. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 473(7346):174-80, 2011.
92. Dobbs SM, Dobbs RJ, Weller C, Charlett A, Augustin A, Taylor D, et al. Peripheral aetiopathogenic drivers and mediators of Parkinson's disease and co-morbidities: role of gastrointestinal microbiota. *J Neurovirol.* 22(1):22-32, 2016.
93. Takeuchi Y, Umeda M, Sakamoto M, Benno Y, Huang Y, Ishikawa I. *Treponema socranskii*, *Treponema denticola*, and *Porphyromonas gingivalis* are associated with severity of periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 72(10):1354-63, 2001.

94. Moter A, Hoenig C, Choi BK, Riep B, Göbel UB. Molecular epidemiology of oral treponemes associated with periodontal disease. *J Clin Microbiol.* 36(5):1399-403, 1998.
95. Dahle UR, Tronstad L, Olsen I. Spirochaetes in oral infections. *Endod Dent Traumatol.* 9(3):87-94, 1993.
96. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 5:78-111, 1994.
97. Fine DH, Schreiner H, Velusamy SK. *Aggregatibacter*, A Low Abundance Pathobiont That Influences Biogeography, Microbial Dysbiosis, and Host Defense Capabilities in Periodontitis: The History of A Bug, And Localization of Disease. *Pathogens.* 9(3), 2020.
98. Henderson B, Wilson M, Sharp L, Ward JM. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Med Microbiol.* 51(12):1013-20, 2002.
99. Gholizadeh P, Pormohammad A, Eslami H, Shokouhi B, Fakhrzadeh V, Kafil HS. Oral pathogenesis of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Microb Pathog.* 113:303-11, 2017.
100. Bostanci N, Allaker RP, Belibasakis GN, Rangarajan M, Curtis MA, Hughes FJ, et al. *Porphyromonas gingivalis* antagonises *Campylobacter rectus* induced cytokine production by human monocytes. *Cytokine.* 39(2):147-56, 2007.
101. Beydoun MA, Beydoun HA, Hossain S, El-Hajj ZW, Weiss J, Zonderman AB. Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey. *J Alzheimers Dis.* 75(1):157-72, 2020.

102. Bostanci N, Allaker R, Johansson U, Rangarajan M, Curtis MA, Hughes FJ, et al. Interleukin-1alpha stimulation in monocytes by periodontal bacteria: antagonistic effects of *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol*. 22(1):52-60, 2007.
103. Neilands J, Davies JR, Bikker FJ, Svensäter G. *Parvimonas micra* stimulates expression of gingipains from *Porphyromonas gingivalis* in multi-species communities. *Anaerobe*. 55:54-60, 2019.
104. Espinosa-Cárdenas R, Arce-Sillas A, Álvarez-Luquin D, Leyva-Hernández J, Montes-Moratilla E, González-Saavedra I, et al. Immunomodulatory effect and clinical outcome in Parkinson's disease patients on levodopa-pramipexole combo therapy: A two-year prospective study. *J Neuroimmunol*. 347:577328, 2020.
105. Ossola B, Schendzielorz N, Chen SH, Bird GS, Tuominen RK, Männistö PT, et al. Amantadine protects dopamine neurons by a dual action: reducing activation of microglia and inducing expression of GDNF in astroglia [corrected]. *Neuropharmacology*. 61(4):574-82, 2011.
106. Sharma A. Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*. *Periodontol 2000*. 54(1):106-16, 2010.
107. Proctor DM, Shelef KM, Gonzalez A, Davis CL, Dethlefsen L, Burns AR, et al. Microbial biogeography and ecology of the mouth and implications for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 82(1):26-41, 2020.

10.EKLER

10.1 Gönüllü Olur Formları

Çalışmanın Adı: Gingivitis ve Parkinson ile ilişkili mikrobiyal ve inflamatuvar moleküllerin incelenmesi

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Diş kaybıyla seyreden dişeti hastalığının sebepleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Dişeti hastalıklarının etkeni çok faktörlü ve oldukça karmaşıktır. Bunun sebebi, asıl nedenin mikrop tabakası içerisinde yer alan zengin bir mikroorganizma topluluğu olması yanında, konak cevabını yönlendiren birçok genetik, çevresel ve sistemik faktörün dişeti hastalığının başlamasında, ilerlemesinde ve şiddetinde rol oynamasıdır. Birçok sistemik, oto-immun ve nörolojik hastalığın dişeti hastalıkları ile iki yönlü ilişkili olduğu bilinmektedir. Dişeti hastalıklarının tedavisinde ağız bakımı eğitimi ile diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini içeren cerrahisiz dişeti hastalığı tedavisi çoğu hastada uzun dönemde klinik olarak başarılı olmaktadır. Ancak dişeti hastalığının hipertansiyon, diyabet yada alzheimer gibi diğer hastalıklar üzerine etkisini yada bu tip hastalıkların dişeti hastalıkları üzerine etkisini açığa kavuşturmak, hastalıkların tedavisi ve ilerleyiş süreci açısından büyük bir önem taşımaktadır. Çalışmamızda Parkinson tanısı konmuş bireylerden alınan örneklerde gingival hastalık ile ilişkili savunma sistemi verilerinin detaylı bir şekilde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Önce tükürük, dışkı ve kan örnekleri alınacaktır. Sonra diş ve dişeti arasındaki aralıktan (dişeti oluşundan) salgılanan diş çevresindeki dişeti hastalığını değerlendirilmesinde kullanılan dişeti oluşu sıvısı örnekleri alınacaktır. Bu örneklemede steril kağıt şeritler aralığa yerleştirilerek 30 saniye boyunca salgılanan sıvıyı emmesi beklenmektedir. En son olarak dişin çevresinde ve dişeti oluşunda bulunan bakteriyel plak örnekleri kağıt şeritler kullanılarak toplanacaktır. Örneklemelemin ardından klinik ölçümler yapılacaktır.

Araştırmanın toplam süresi 1 yıldır. Fakat sizin araştırmaya dahil olma süreniz periodontal tedavi öncesi örneklerin alınmasıyla sona ermektedir. Araştırmamıza, sistemik olarak sağlıklı, idiopatik Parkinson tanısı konmuş bireyler ile parkinsona ilave olarak hipertansiyon ve tip 2 diabetes mellitus tanısı konmuş toplam 100 katılımcı dahil edilecektir. Sizinle ilgili bulgu ve veriler kullanılmakla birlikte kimlikleriniz gizli tutulacaktır.

Gerekli tedaviler çalışmaya dahil olmamanız durumunda da aynen uygulanacaktır. Her hastaya özgü alınan serum, tükürük, plak, dışkı ve dişeti oluşu sıvısı tedaviye olumlu veya olumsuz hiçbir etkisi olmamakla birlikte dişeti hastalığı ve Parkinson arasındaki hastalık ilişkisi oluşum nedenlerinin açıklanmasında bilimsel açıdan büyük önem taşımaktadır.

Çalışmaya katılmayı reddetme ve/veya herhangi bir zamanda vazgeçme hakkına sahiptir. Vazgeçme veya reddetme durumunda da tedavi ve bakımlarınız normal olarak gerçekleştirilecektir. Araştırmada yer almanız durumunda yapılacak tetkik ve tahliller size veya bağlı olduğunuz kuruluşa herhangi bir mali yük getirmeyecektir.

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Çalışma süresi içinde herhangi bir yakınmanızı bildirmek veya çalışmadan çıkmak istediğinizde Dr Ekin Yay, Dr. Hilal Toygar ve Dr Başak Bolluk Kılıç ile irtibat kurabilirsiniz.

Tel : Dr. Yay ve Toygar: Dr. Bolluk Kılıç:

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 1 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

11.ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gingivitis ve Parkinson İle İlişkili Mikrobiyal ve Enflamatuvar Moleküllerin İncelenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Ekin YAY			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No:854		Tarih: 12/11/2020			
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur
Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHAŞANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neriman İpek KIRMIZI	Tıbbi Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Uygundur

* :Toplantıda Bulunma

COVID-19 (Pandemi) nedeniyle etik kurul kararında, kurul üyelerimizden uygunluk alınmıştır. Araştırmacı tarafından talep edilirse, COVID-19 (Pandemi) sonrası ıslak imzalı karar formu hazırlanabilir.

Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sekreteri
Bilge KAYA

Sayfa 2

T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : E-10840098-772.02-3205
Konu: Etik Kurulu Kararı

06/06/2022

Sayın EKİN YAY

Üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 12/11/2020 tarihli 854 karar no ile onay verilen “Gingivitis ve Parkinson ile ilişkili Mikrobiyal ve İnflamatuvar Moleküllerin İncelenmesi” isimli çalışmanız için aşağıda verilen değişiklikler uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

- Yukarıda belirtilen araştırmanızın açık adı yerine “Periodontitis ve Parkinson Hastalığı Arasındaki İlişkinin Mikrobiyal Açıdan İncelenmesi” şeklinde değiştirilmesi isteği.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrakınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 7A0A8C01X5 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi (Ana Yerleşke Rektörlük)
Kavacık Mah. Ekinçiler Cad. No: 19, Kavacık Kavşağı, 34810 Beykoz, İstanbul
T: 444 85 44 F: 0212 531 75 55
E-Posta: bilgi@medipol.edu.tr İnternet Adresi: www.medipol.edu.tr
Kep Adresi: medipoluniversitesi@hs03.kep.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin: Bilge KAYA
Tel: [Redacted]

