

AĞIZDAN BEYNE:
PORPHYROMONAS GİNGİVALİS EKSENİNDE
NÖROİNFLAMASYON VE NÖRODEJENERASYON

Ali SUNGUR | Zeliha MUSLU

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD

AMAÇ

Bu derleme, *Porphyromonas gingivalis*'in (*P. gingivalis*) Alzheimer (AH) ve Parkinson (PH) başta olmak üzere nörodejeneratif süreçlerdeki rolünü ve bu etkileşimin immünojenik ile moleküler mekanizmalarını güncel literatür verileri ışığında incelemeyi amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Veritabanları: PubMed ve Scopus (2000–2026)

Çalışma türleri: Orijinal araştırmalar, sistematik derlemeler ve meta-analizler

Anahtar kelimeler: *P. gingivalis*, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, neuroinflammation, blood-brain barrier, gut-brain axis, oxidative stress

Dışlama: Konu dışı, klinik ilişki/deneysel model içermeyen ve tam metnine ulaşılamayan çalışmalar

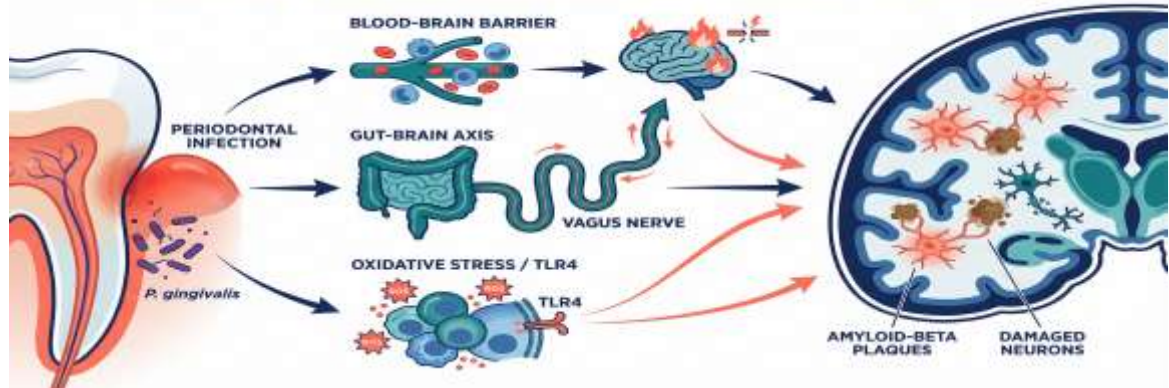
390 Makale
Tarandı38 Makale
Dahil Edildi

GİRİŞ

Periodontitis, dünya genelinde **1,1 milyardan fazla insanı** etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Başlıca patojeni *P. gingivalis*, subgingival plak örneklerinin yaklaşık %85,75'inde saptanmaktadır. CRP, IL-6 ve IL-21 gibi inflamatuvar belirteçler, periodontitisli hastalarda serumda anlamlı düzeyde artış göstermektedir. Bu durum, Kronik Düşük Dereceli İnflamatuvar Fenotipin (CLIP) ayırt edici bir özelliği olarak değerlendirilmektedir. Güncel araştırmalar, Alzheimer hastalarının beyin ve omurilik dokularında *P. gingivalis* varlığını ortaya koymuştur. Bakterinin kan-beyin bariyeri geçirgenliğini artırdığı ve bilişsel gerilemeye yol açabileceği bildirilmiştir. *P. gingivalis* ile nörodejeneratif hastalıkların gelişimi arasındaki ilişki, güncel literatürde güçlü biçimde desteklenmektedir.

BULGULAR: P. GİNGİVALİS'İN 3 TEMEL MEKANİZMASI

PATHWAYS OF P. GİNGİVALİS AFFECTING THE BRAIN



1 Kan-Beyin Bariyeri (BBB) Bozulması

Gingipainler ve Pg-LPS sistemik dolaşımında BBB bütünlüğünü bozar. Periferik sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6) MSS'ye sızar; mikroglia pro-inflamatuvar fenotipe geçer.

2 Bağırsak-Beyin Eksenini (GBA)

Oral yolla GIS'e ulaşan *P. gingivalis* disbiyoz oluşturur. T lenfosit dengesi değişir; inflamatuvar sinyaller beyne iletilerek α -Syn agregasyonu hızlandırır.

3 TLR Yoluyla ve Oksidatif Stres

Pg-LPS, TLR2/TLR4'ü aktive ederek ROS üretimini artırır. Mitochondriyal disfonksiyon ve nöronal hasar gelişir. NOX2/NOX4/iNOS değişiklikleri nöronal bütünlüğü bozar.

P. GİNGİVALİS VE ALZHEİMER HASTALIĞI

Temel Patoloji: Alzheimer hastalığının iki temel patolojik özelliği A β plaklarının birikmesi ve tau proteininin hiperfosforilasyonudur. Bu süreçler sinaptik dejenerasyona, nöronal kayba ve bilişsel gerilemeye zemin hazırlar.

◆ **Pg-LPS:** NOX2/NOX4/iNOS ekspresyon değişiklikleri aracılığıyla oksidatif stres indüklenir ve mitochondriyal disfonksiyona bağlı olarak AH patolojisi şiddetlenir.

◆ **OMV aracılı gingipainler:** Glial hücreleri aktive ederek A β ve nörofibriller yumak belirteçlerinin artışıyla ilişkilendirilmiştir.

◆ **Kapsül yapısı:** Serotype bağımlı kronik inflamasyon bilişsel bozukluk şiddetlenmesine katkıda bulunur.

◆ **Deneysel modeller:** Oral *P. gingivalis* enfeksiyonu beyinde A β 1-42 üretimini artırmakta ve serum A β düzeylerini yükseltmektedir.

◆ **Tau fosforilasyonu:** Thr181 ve Thr231 bölgelerinde fosforilasyon artışı gözlemlenmekte; gingipainler tau'nun proteolitik parçalanmasını tetiklemektedir.

P. GİNGİVALİS VE PARKİNSON HASTALIĞI

Temel Patoloji: Parkinson hastalığının temel patolojik özellikleri substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöron kaybı, α -sinüklein yanlış katlanması ve mitochondriyal disfonksiyondur.

◆ **Virülans faktörleri:** Gingipain ve Pg-LPS PH hastalarının kanında saptanmıştır; gingipainlerin SNPC bölgesinde biriktiği bildirilmektedir.

◆ **TLR4 aktivasyonu:** ROS artışı ve mitochondriyal disfonksiyon aracılığıyla dopaminerjik nöron hasarını artırdığı gösterilmiştir.

◆ **Mikroglia aktivasyonu:** Erken evre PH'de mikroglia aktivasyonu, α -Syn agregasyonuna yanıt olarak pro-inflamatuvar fenotipe geçer.

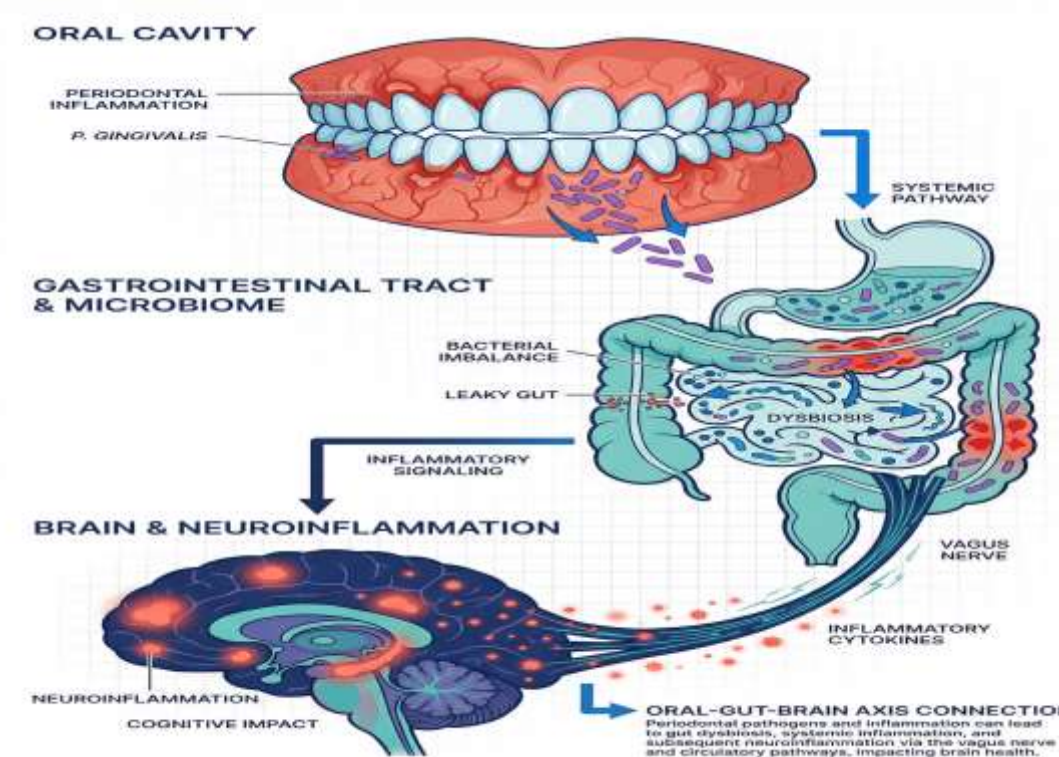
◆ **GBA yoluyla:** Disbiyoz mekanizmaları aracılığıyla α -Syn agregasyonu hızlandırılabilir.

DİĞER NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

◆ **Multipl Skleroz (MS):** Demiyelinizasyon, aksonal hasar ve immün hücre infiltrasyonu ile karakterize otoimmün MSS hastalığıdır. Nöroinflamasyonun merkezi rol üstlenir. Deneysel modellerde *P. gingivalis* enfeksiyonu hastalık şiddetini artırmış ve lenfosit proliferasyonunu yükseltmiştir. Periferik inflamasyonun MS patolojisini ağırlaştırabileceği gösterilmiştir. Sistemik inflamasyon ile aksonal hasar arasındaki ilişki, *P. gingivalis*'in potansiyel katkısını desteklemektedir.

◆ **Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS):** Motor nöron kaybı ile ilerleyen bu nörodejeneratif hastalıkta mikroglia ve astrosit aktivasyonu belirleyici rol oynar. Lipopolisakkaritlerin mikroglia pro-inflamatuvar fenotipe yönlendirdiği bilinmektedir. *P. gingivalis*'in nöroinflamasyon ve oksidatif stres mekanizmaları aracılığıyla ALS patolojisine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. ROS artışı ve mitochondriyal disfonksiyon ile nöromusküler kavşak dejenerasyonu arasındaki ilişki dikkat çekmektedir.

ORAL → BAĞIRSAK → BEYİN PATOFİZYOLOJİSİ



PERİODONTAL DOKU

P. gingivalis kolonizasyonu ve enfeksiyonu

SİSTEMİK DOLAŞIM

Gingipain - Pg-LPS - OMV - Fimbria yayılımı

BAĞIRSAK MİKROBİYOTA

Disbiyoz ve GBA aktivasyonu

KAN-BEYİN BARIYERİ

Geçirgenlik artışı - BBB bütünlüğü bozulması

BEYİN / MSS

Kronik nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon

NÖRODEJENERATİF HASTALIK MEKANİZMALARI

İnflamatuvar Dengesizlik

Kronik inflamasyon nöroinflamasyona zemin hazırlar. Mikroglia pirototik hücre ölümü aşırı sitokin salınımını tetikler. Astrosit hasarı ve reaktif astrogliyozis MSS disfonksiyonunu derinleştirir.

Oksidatif Stres

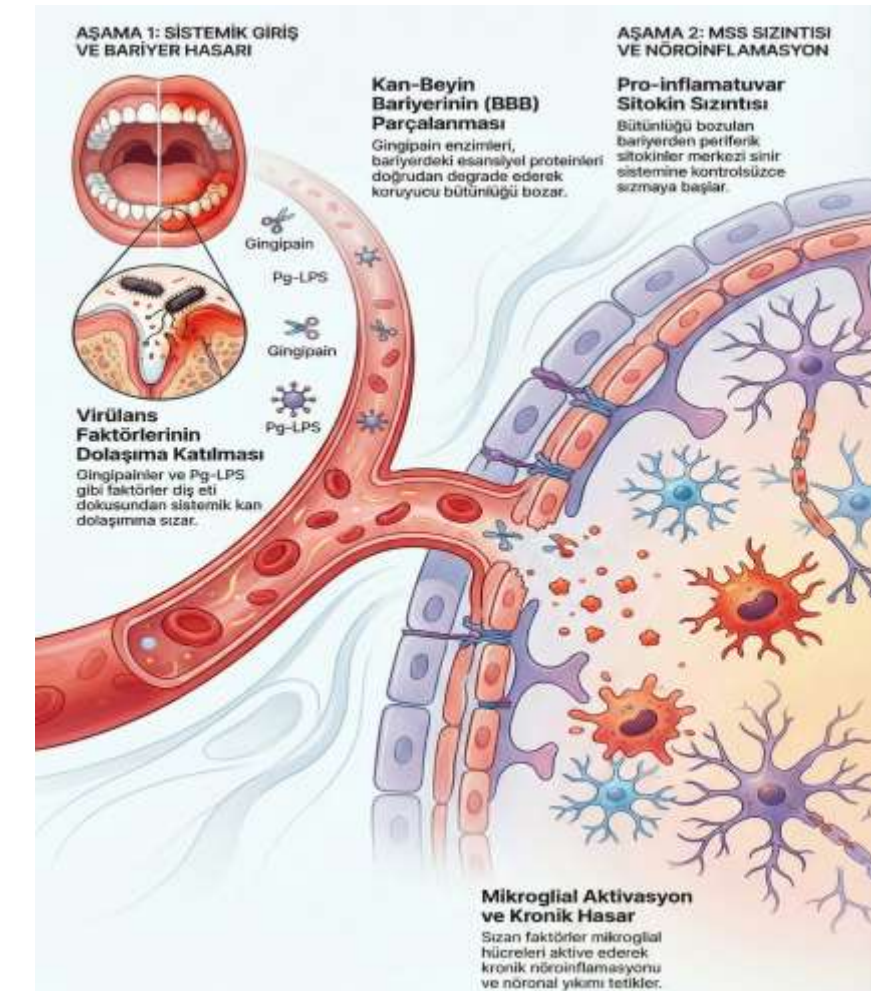
Artmış ROS; lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarına neden olarak nöronal bütünlüğü bozar. Mitochondriyal disfonksiyon nörodejeneratif süreçleri şiddetlenir.

Anormal Protein Birikimi

TLR4/TLR2 aktivasyonu nöroinflamatuvar ortam oluşturur. AH'de A β ve tau hiperfosforilasyonu, PH'de α -Syn agregasyonu sinaptik plastisiteyi bozar ve nöronal ölümü hızlandırır.

BBB Bütünlüğünün Bozulması

BBB hasarı periferden MSS'ye inflamatuvar mediyatör ve patojen geçişine olanak tanır. Kronik sistemik inflamasyon TLR yolları üzerinden mikroglia'yı aktive ederek kalıcı nöroinflamatuvar ortam oluşturur.



SONUÇ VE ÖNERİLER

P. gingivalis, etkileri periodontal dokularla sınırlı olmayan; sistemik inflamasyon, oksidatif stres, BBB bütünlüğündeki bozulma ve oral-bağırsak-beyin eksenini üzerinden nöroinflamatuvar süreçlerle ilişkili, **modifiye edilebilir kritik bir risk faktörü** olarak değerlendirilmektedir.

Periodontal tedavinin önemi: Periodontitisin etkin tedavisi yalnızca ağız-diş sağlığını değil, sistemik inflamatuvar yükü azaltarak nörolojik sağlığı da desteklemektedir.

Terapötik potansiyel: Periodontal sağlığın korunması, nörodejeneratif hastalıkların başlangıcını geciktirme veya ilerlemesini yavaşlatmada potansiyel bir strateji sunabilir.

AH ve PH kanıtları: *P. gingivalis*'in AH ve PH patogenezinde BBB bozulması, GBA aktivasyonu ve oksidatif stres aracılığıyla katkıda bulunduğu literatürde gösterilmiştir.

Risk faktörü değerlendirmesi: Mevcut veriler *P. gingivalis*'i doğrudan bir neden olarak değil, hastalık gelişimine zemin hazırlayan ve süreci ağırlaştırabilen bir etken olarak tanımlamaktadır.

Gelecek araştırmalar: Nedensel ilişkinin aydınlatılması ve klinik uygulamaya aktarılması için geniş örneklemli, uzunlamasına insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Klinik öneri: Diş hekimleri ile nörologların iş birliğinin artırılarak *P. gingivalis* enfeksiyonlarının erken dönemde tanınması ve tedavisi, bütüncül bir terapötik yaklaşım olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKÇA

- Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(7):426.
- Dominy SS, Lynch C, Ermini F, et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 2019;5(1):eaau3333.
- Huang Z, Hao M, Shi N, et al. Porphyromonas gingivalis: a potential trigger of neurodegenerative disease. *Front Immunol.* 2025;16:1482033.
- Murcia-Flores L, et al. Association between oral dysbiosis and Parkinson's disease: a systematic review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1564362.
- Verma A, Azhar G, Zhang X, et al. *P. gingivalis*-LPS Induces Mitochondrial Dysfunction Mediated by Neuroinflammation through Oxidative Stress. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):950.