

## Potential link between periodontal disease and alzheimer's disease

**Abdul Gani Soulissa**

Department of Periodontic

Faculty of Dentistry Universitas Trisakti

Jakarta - Indonesia

### ABSTRACT

Alzheimer's disease is a progressive generative disease on brain tissues which often found on people above 65 years old. The main etiology of Alzheimer's disease is unknown; however in people with Alzheimer, it is found excessive protein, fiber and acetylcholine in brain which reduce the number of effective and healthy neuron. There is still lack of research with regards to the relationship between periodontal disease and Alzheimer's disease, although it is assumed there is a linkage between both, as people with Alzheimer has worse oral hygiene and gingival bleeding. This paper aims to explain the potential link between periodontal disease and Alzheimer's disease. There is two mechanisms which are assumed to trigger Alzheimer's disease, namely microglial cell which causes neural damage and *Porphyromonas gingivalis* invasion on brain. *P.gingivalis* is periodontal pathogen which able to block immune system in host. *P.gingivalis* may block immune to form adheren bond with eritrosit which then enters into systemic circulation without identified by immune system and lastly into brain, so that inflammation molecules may penetrate blood-brain barrier into serebral region. TNF- $\alpha$ , which is alleged to be the crucial inflammation mediator causing Alzheimer's disease also involves in inflammation mechanism. TNF- $\alpha$  may cause demyelination, inflammation, and disorientation of blood-brain barrier, which result in cell death. It was concluded that chronic condition on periodontal disease may enable bacteria to penetrate into blood and cause brain inflammation. Periodontal disease is believed to be a risk factor of Alzheimer's disease.

**Keywords:** alzheimer's disease, periodontal disease, *P.gingivalis*

### PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer merupakan degenerasi progresif jaringan otak yang seringkali menyerang populasi berusia lebih dari 65 tahun. Penyakit degeneratif ini merupakan penyebab paling umum dari demensia yang ditandai dengan penurunan mental yang sangat signifikan dan destruktif yang awalnya ditandai dengan melemahnya daya ingat, hingga gangguan otak dalam melakukan fungsinya seperti perencanaan dan penalaran. Alzheimer pertama kali diperkenalkan oleh Alois Alzheimer. Gejala penyakit Alzheimer terjadi secara perlahan-lahan seiring bertambahnya waktu. Awalnya gejala penyakit Alzheimer hanya sebatas lupa apa yang baru dibicarakan, namun nantinya akan berkembang menjadi disorientasi waktu dan tempat.<sup>1,2</sup>

Di Amerika Serikat telah diperkirakan sekitar 4,5 juta penduduknya menderita penyakit Alzheimer dan mungkin akan meningkat hingga mencapai 14 juta orang pada tahun 2050. Etiologi utama penyakit Alzheimer belum diketahui secara pasti, namun pada penderita Alzheimer terjadi peningkatan produksi protein, fiber dan asetilkolin pada otak sehingga mengurangi jumlah neuron sehat di otak. Banyak faktor yang dapat mendorong terjadinya penyakit Alzheimer, salah satunya adalah pertambahan usia. Hal ini berkaitan dengan faktor ketahanan tubuh manusia terhadap bakteri patogen. Pada dasarnya,

otak sebagai organ terpenting pada tubuh manusia memiliki sistem pertahanan yang mampu melindungi fungsinya. Namun, meskipun otak merupakan organ dengan imun istimewa, yakni organ yang terlindungi dari protein plasma dan toksin ekstraserebral, bahaya terkontaminasi protein plasma dan toksin tetap ada dan meningkat seiring dengan pertambahan usia. Hal ini dikarenakan kemampuan pertahanan otak menurun seiring dengan meningkatnya usia. Usia yang meningkat mempengaruhi kondisi pertahanan otak karena mediator inflamasi dan infeksi perifer dapat dengan mudah masuk ke dalam otak.<sup>1-3</sup>

Penyakit Alzheimer dianggap terjadi karena adanya interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Perkembangan ilmu kesehatan pada beberapa dekade terakhir juga ikut meningkatkan angka usia harapan hidup manusia menjadi lebih panjang. Dengan meningkatnya angka usia harapan hidup, maka jumlah orang berusia lanjut akan ikut meningkat. Hal ini akan menimbulkan masalah pada sisi lain karena adanya penyakit-penyakit degeneratif seperti penyakit Alzheimer yang dapat pasti akan mempengaruhi kualitas hidup manusia.<sup>2</sup>

Pada beberapa penelitian ditemukan bahwa populasi penderita Alzheimer juga memiliki kebersihan mulut yang buruk, termasuk di dalamnya terdapat plak, perdarahan gingiva, dan juga kalkulus. Penelitian yang dilakukan Kamer dkk serta Martande

dkk menemukan bahwa para penderita Alzheimer memiliki kondisi rongga mulut yang lebih buruk dibanding individu yang tidak menderita Alzheimer. Hal lain yang juga ditemukan adalah prevalensi penyakit Alzheimer dan penyakit periodontal yang meningkat seiring dengan bertambahnya umur. Penyakit periodontal yang sering dikaitkan dengan perkembangan Alzheimer adalah periodontitis kronis. Periodontitis adalah infeksi oral yang paling umum yang mempengaruhi kesehatan manusia dan adalah penyebab utama kehilangan gigi pada orang dewasa di seluruh dunia.<sup>2,4-6</sup>

Dengan adanya asumsi-asumsi yang mengaitkan kemungkinan adanya hubungan diantara penyakit periodontal dan penyakit Alzheimer, maka akhir-akhir ini banyak penelitian yang dilakukan mengenai hubungan kebersihan rongga mulut yang buruk serta penyakit periodontal terhadap perkembangan penyakit Alzheimer. Penulisan studi pustaka ini bertujuan untuk menjelaskan tentang mekanisme kemungkinan adanya hubungan antara penyakit periodontal dengan penyakit Alzheimer.

#### TINJAUAN PUSTAKA

Rongga mulut merupakan hal yang penting dalam fungsi bicara dan proses pencernaan nutrisi. Rongga mulut memiliki struktur dengan fungsi tersendiri yang bervariasi meliputi gigi dan mukosa berkeratin dan tidak berkeratin, gingiva, struktur periodontal, kelenjar saliva, dan lidah sebagai indra pengecap. Rongga mulut memiliki sistem pertahanan yang dapat mengurangi kolonisasi bakteri pada epitel permukaan mukosa bukal, gingiva, dan lidah. Permukaan mukosa bukal, gingiva, dan lidah berkerja sama dengan sekresi internal seperti saliva, mukus, dan cairan krevikular pada gingiva untuk melindungi membran epitel. Saliva berisi molekul imun awal dan adaptif yang berfungsi untuk meminimalisasi perlekatan dan ketahanan organisme yang mungkin terdapat di permukaan gingiva. Faktor kimia seperti peptida antimikrobal, termasuk defisin (*α-defensins* pada netrofil dan *β-defensins* pada mukosa gingiva) merupakan contoh mekanisme imun awal yang terlibat mengontrol kolonisasi bakteri patogen. Sedangkan pengontrolan lebih lanjut oleh respon imun adaptif seperti immunoglobulin A dan berbagai enzim dapat mencegah proses metabolisme bakteri, sehingga dapat menghambat kolonisasi bakteri.<sup>1,3,4</sup>

#### Patogenesis Penyakit Alzheimer

Penyakit Alzheimer diduga menjadi penyebab utama demensia. Demensia merupakan kelainan yang umum terjadi pada manusia usia lanjut yang prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia.

Demensia termasuk dalam kelompok penyakit neurodegeneratif yang gejalanya termasuk penurunan fungsi kognitif dan intelektual, serta menurunnya kemampuan untuk memecahkan masalah, serta hilangnya ingatan. Penyebab pasti Alzheimer masih belum diketahui. Namun, diduga inflamasi memegang peranan penting pada proses terjadinya penyakit Alzheimer.<sup>2,7</sup>

Karakteristik patologis penyakit Alzheimer adalah akumulasi dari *intracellular neurofibrillary tangles* (NFT) dan deposit ekstraseluler dari *fibrillary beta amyloid* (A $\beta$ ). Protein khas ini bertanggung jawab atas terjadinya inflamasi intraserebral pada penyakit Alzheimer. Akumulasi NFT dan deposit ekstraseluler dari A $\beta$  mengakibatkan hilangnya sinapsis saraf dan degenerasi neuronal sehingga menurunkan neurotransmitter yang penting.<sup>1,2,7-10</sup>

Pada penyakit Alzheimer, peradangan neuron secara signifikan terjadi berlebihan. Peradangan neuron diduga dihasilkan oleh sitokin proinflamasi, oksigen dan nitrogen reaktif, yang berperan penting dalam mengaktifasi mikroglia dan terlibat dalam pembentukan NFT. Selain itu juga dapat ditemukan deposit ekstraseluler dari A $\beta$  yang berhubungan erat dengan astrosit reaktif dan sel mikroglia. Sel-sel mikroglia adalah fagosit mononuklear di dalam otak yang berfungsi untuk menghentikan segala cedera berbahaya dalam sistem saraf pusat dan mencapai homeostasis otak. Dalam kondisi sehat, sel mikroglia mempertahankan fungsi saraf dengan membersihkan plak A $\beta$ .<sup>2,5,8,10-12</sup>

Dalam keadaan inflamasi perifer atau sistemik, komponen molekuler dan seluler memperpanjang sinyal inflamasi ke otak melalui jalur yang berbeda. Dalam kondisi normal, respon inflamasi diatur untuk menghindari kerusakan akibat inflamasi yang tidak terkontrol. Namun, mekanisme pengaturan normal terhadap adanya inflamasi dapat terganggu karena dipengaruhi oleh faktor usia dan genetik. Jadi, respon inflamasi terus berlangsung. Selama proses ini, sel-sel mikroglia di otak diprogram untuk mengaktifkan fenotip untuk memproduksi zat neurotoksik sebagai reaksi terhadap sinyal inflamasi sistemik. Jadi, sinyal-sinyal inflamasi sistemik yang berlebihan dan terjadi terus-menerus akan mengaktifasi mikroglia yang dapat memicu terjadinya kerusakan neural. Hal ini terjadi karena mikroglia akan melepaskan sejumlah sel yang berfungsi sebagai pelindung sekaligus sebagai perusak.<sup>11-13</sup>

#### Peran bakteri patogen periodontal pada penyakit Alzheimer

Pada penelitian *postmortem* yang dilakukan untuk meneliti hubungan antara penyakit periodontal

dengan penyakit Alzheimer, ditemukan bahwa pada otak penderita Alzheimer terdapat bakteri, virus, bahkan jamur yang berasal dari rongga mulut. Namun, yang paling utama ditemukan adalah bakteri patogen periodontal. Bakteri patogen periodontal periodontitis seperti *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, dan *Fusobacterium nucleatum* dapat mengakibatkan kerusakan jaringan yang invasif. Bakteri-bakteri ini memiliki berbagai faktor yang memungkinkan mereka untuk menghindari sistem imun *host* dan bereplikasi. *P.gingivalis* adalah bakteri patogen periodontal yang paling sering dikaitkan dengan beberapa penyakit sistemik termasuk diduga berperan penting dalam patogenesis penyakit Alzheimer. Pada penelitian *postmortem* yang dilakukan Poole dkk, didapatkan bahwa *P.gingivalis* ditemukan pada 10 sampel jaringan otak penderita Alzheimer, sedangkan pada kelompok kontrol yang tidak menderita Alzheimer tidak ditemukan bakteri patogen periodontal tersebut.<sup>1-4,14-17</sup>

Organ sirkumventrikular merupakan organ dari otak yang paling rentan terhadap infeksi karena tidak sepenuhnya dilindungi *blood-brain barrier* sehingga infeksi perifer dan mediator inflamasi dapat masuk ke dalam otak. *Blood-brain barrier* adalah membran pemisahan sirkulasi darah dari cairan ekstrasel otak yang berfungsi melindungi otak dari bahan-bahan kimia dalam darah maupun serangan bakteri. Pertambahan usia dapat mengakibatkan membran tersebut menjadi rentan untuk ditembus bakteri patogen.<sup>2,18</sup>

Infeksi mikroba dan sistem imun berperan penting pada perkembangan inflamasi dalam otak. Pada beberapa studi telah diteliti hubungan antara mikroba dengan respon deposisi plak A $\beta$  yang mendukung kemampuan protein khusus yaitu protein karakteristik penyakit Alzheimer yang bertindak sebagai peptida antimikroba melawan infeksi. Poole dkk melaporkan bahwa unsur patogen periodontal seperti *P.gingivalis* teridentifikasi pada pasien yang menderita penyakit Alzheimer. Hal ini dapat menjelaskan adanya keterkaitan penyakit periodontal dengan terjadinya inflamasi di otak melalui hipotesis patogen.<sup>2,7,17</sup>

Penyakit periodontal kronis sering ditemui pada usia di atas 30 tahun, sedangkan penyakit Alzheimer sering ditemui pada usia lanjut yaitu di atas 80 tahun. Oleh sebab itu dapat dikatakan terdapat waktu yang memadai untuk bakteri patogen pada penyakit periodontal kronis seperti *P.gingivalis* untuk mengeksplotasi jalur hematogen mendapatkan jalan masuk ke dalam otak. Menurut Holt dkk, makromolekul yang berkaitan dengan *P.gingivalis*

secara *in vivo* mungkin terlibat pada proses peradangan dan perusakan yang terjadi pada penyakit periodontal. Hal ini terkait dengan kapsul, membran luar, lipopolisakarida, fimbri, proteinase, dan enzim tertentu.<sup>3,11,15,18,19</sup>

Ada dua unsur yang mempengaruhi virulensi *P.gingivalis*, yaitu lipopolisakarida dan sistein protease yang disebut gingipain. Lipopolisakarida merupakan komponen integral dari semua bakteri dan dapat ditemukan pada lapisan membran luar. Lipopolisakarida juga ditemukan pada sel bebas yang terjadi setelah bakteri mengalami autolisis sebagai hasil paparan antibiotik. Lipopolisakarida merupakan molekul stabil yang tahan terhadap panas hingga 100°C untuk beberapa jam.<sup>3,14,18,20</sup>

Lipopolisakarida pada *P.gingivalis* terdiri dari 3 regio, yaitu lipid A, R polisakarida, dan O polisakarida. Regio lipid A dari lipopolisakarida pada kebanyakan tipe sel memicu aktivasi dan sekresi dari sitokin dan nitrat oksida. Hal ini dapat menyebabkan stimulasi dari produksi prostaglandin dan leukotrin serta aktivasi dari *complement cascade* dan *coagulation cascade*. Oleh sebab itu, kadar tinggi dari lipopolisakarida pada *host* dapat meningkatkan respon imun dari *host*, yaitu apabila sudah berada pada ambang batas dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan. Selain itu, lipopolisakarida pada *P.gingivalis* terdiri dari struktur lipid berlapis, sehingga menyebabkan respon imun dari *host* sulit untuk mengenali molekul tersebut. Lipopolisakarida memiliki efek negatif karena dapat membantu peningkatan virulensi dari *P.gingivalis*.<sup>3,14,19</sup>

*Porphyromonas gingivalis* juga di lengkapi dengan dua tipe gingipain, yaitu lisin spesifik (Kgp) dan arginin spesifik (Rgps). Gingipain dikenal memiliki peran penting pada perkembangan penyakit periodontal karena dapat menyebabkan inflamasi dan kerusakan jaringan periodonsium. Gingipain dapat mengubah kondisi rongga mulut melalui peningkatan pH di dalam rongga mulut sehingga jumlah bakteri anaerob akan meningkat.<sup>3,19</sup>

*Porphyromonas gingivalis* merupakan bakteri yang pandai menghindar dari imun pada *host*. Struktur alami dari biofilm pada bakteri ini memberikan perlindungan terhadap imun dari *host*. Selain itu, *P.gingivalis* sangat resisten terhadap destruksi dari komplemen karena kemampuan dari gingipain untuk mendegradasi sistem kekebalan seluler. Gingipain telah ditemukan bermodifikasi dan reaktif terhadap lipopolisakarida untuk mengenal monoklonal antibodi dan mengaktivasi mekanisme penempelan kompleks RgpA dan Kgp pada membran luar. Perlekatan ini secara potensi meningkatkan virulensi dari bakteri, gingipain berada pada permukaan

dinding bakteri siap untuk mendegradasi protein komplemen yang berakibat pada terganggunya sistem pertahanan imun *host*.<sup>3,14</sup>

Mekanisme lain *P.gingivalis* dalam menghindari deteksi oleh sistem imun dapat dilakukan dengan membentuk ikatan adheren dengan eritrosit melalui komplemen reseptor.

Hal ini menyebabkan bakteri dapat melewati sistem imun tanpa terdeteksi dan menyediakan mekanisme transpor yang potensi untuk pergerakan *P.gingivalis* melalui sirkulasi sistemik. Dengan masuknya *P.gingivalis* ke sirkulasi sistemik memungkinkan bakteri ini mencapai organ lainnya. Invasi bakteri ini dapat terjadi langsung melalui peredaran darah atau dapat melalui sistem saraf perifer dan akhirnya menyebabkan terjadinya inflamasi. Mediator inflamasi melibatkan sitokin yang salah satunya adalah TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  diduga merupakan mediator inflamasi yang krusial yang menyebabkan terjadinya penyakit Alzheimer. TNF- $\alpha$  dapat menyebabkan demielinisasi, inflamasi, disorientasi *blood-brain barrier* dan kematian sel, sehingga dapat dikatakan TNF- $\alpha$  memegang peranan penting pada penyakit Alzheimer.<sup>1,3,14,15,19,21</sup>

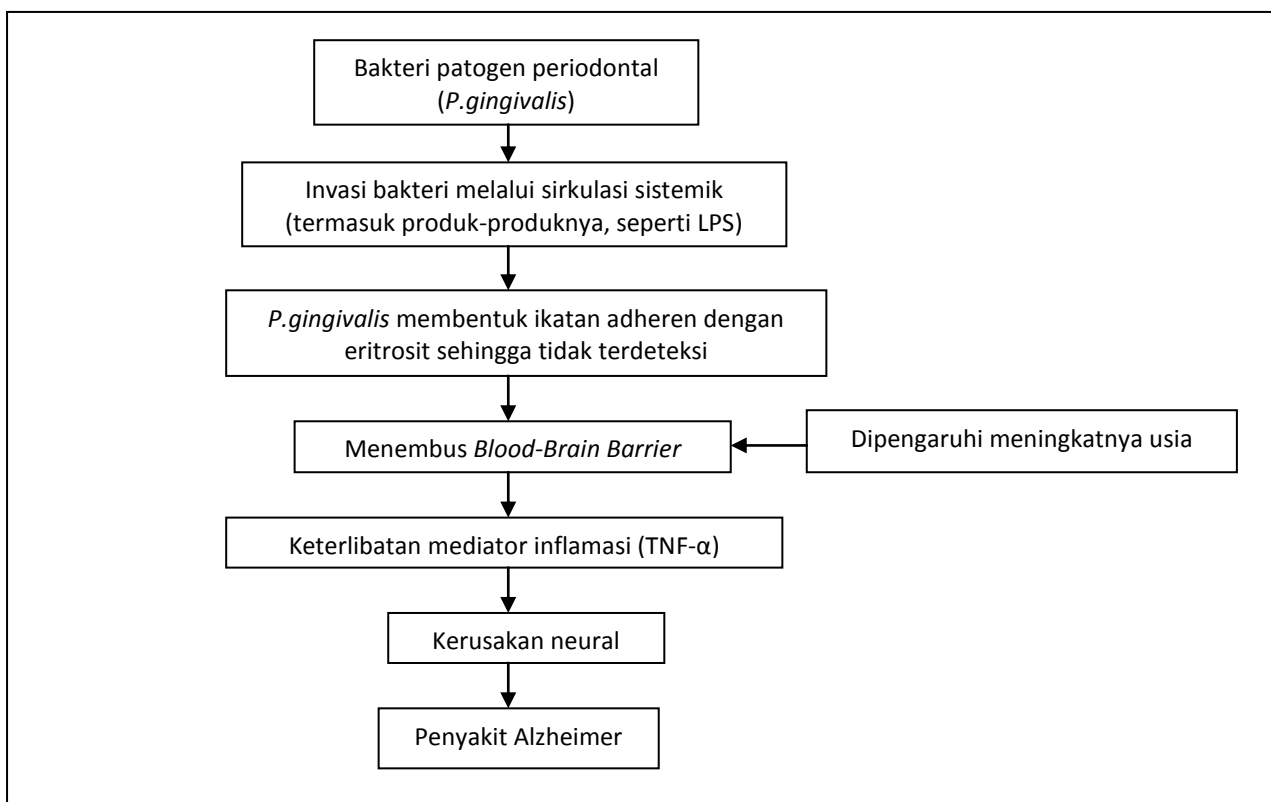
## PEMBAHASAN

Penyakit Alzheimer merupakan penyakit degeneratif pada otak yang salah satunya disebabkan

oleh infeksi dan respon imun dari organisma mikro, yang ditandai dengan terdapatnya akumulasi dari protein khusus yaitu NFT dan deposit ekstraseluler dari *fibrillary A $\beta$* . Hal ini jelas berhubungan dengan sistem imun *innate* dan infeksi patogen, salah satunya adalah *P.gingivalis* pada penyakit periodontal.<sup>7-10,14,15</sup>

Sampai saat ini belum ada kejelasan tentang etiologi penyakit Alzheimer, walaupun diduga ada keterkaitan faktor usia dan genetik. Kesamaan peningkatan prevalensi di antara penyakit Alzheimer dan penyakit periodontal dapat diduga sebagai kemungkinan adanya keterkaitan di antara kedua penyakit tersebut. Apalagi pada penderita Alzheimer banyak ditemukan kondisi kesehatan rongga mulut yang buruk, seperti banyaknya plak dan kalkulus serta perdarahan pada gingiva.<sup>12,13,21</sup>

Ada dua mekanisme yang dapat menjelaskan secara sederhana kemungkinan terjadinya penyakit Alzheimer. Yang pertama adalah aktivasi sel mikroglia yang bertindak ibarat dua sisi mata pedang, melindungi sekaligus dapat melukai sel-sel neuron. Sebenarnya sel mikroglia berfungsi buat melindungi sel-sel di dalam otak dari inflamasi. Namun, faktor usia lanjut dapat menurunkan fungsi sel mikroglia. Sehingga mekanisme respon imun yang normal akan terganggu dan menyebabkan respon imun berlebihan terhadap sinyal inflamasi yang terjadi terus-menerus sehingga menyebabkan kerusakan neuron.<sup>9,11,22</sup>



**Gambar 1** Mekanisme keterlibatan bakteri patogen periodontal dalam memicu penyakit Alzheimer

Mekanisme berikutnya yang berhubungan dengan penyakit periodontal adalah invasi bakteri patogen periodontal ke otak melalui jalur sistemik. *Porphyromonas gingivalis* dapat merusak jaringan periodontal dengan melepaskan lipopolisakarida yang memicu imun tubuh yaitu dengan menghasilkan produk-produk inflamasi seperti prostaglandin, leukotrin dan komplemen. Semakin tinggi kadar lipopolisakarida, maka menyebabkan peningkatan respon imun dan pengrusakan jaringan periodontal. Namun, respon imun sulit mengenali *P.gingivalis*, karena dapat menghindari sistem imun dengan membentuk ikatan aderen dengan eritrosit sehingga virulensi dari patogen tersebut sulit ditekan. *Porphyromonas gingivalis* kemudian dapat masuk ke dalam sirkulasi sistemik tanpa terfagosit, dan akhirnya dapat masuk ke dalam otak. *Porphyromonas gingivalis* yang masuk ke dalam sirkulasi sistemik, dapat menyebabkan tertariknya molekul inflamasi masuk ke dalam *blood-brain barrier* dan masuk ke dalam regio serebral (Gambar 1).<sup>3,14,15,18,19</sup>

Prosedur perawatan gigi dan mulut, termasuk ekstraksi, bedah periodontal, skeling, dan bahkan

saat menyikat gigi atau menggunakan benang gigi, dapat memicu bakteri di dalam rongga mulut untuk masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Menurut teori *focal infection*, bakteri periodontal memiliki potensi untuk masuk ke dalam sirkulasi sistemik tanpa terdeteksi oleh sistem imun dan lebih parah lagi dapat mengakses organ tubuh lain dengan potensi untuk bereplikasi sehingga dapat mengakibatkan terjadinya inflamasi. Oleh karena itu, beberapa tahun terakhir ini penyakit periodontal telah dihubungkan langsung dengan penyakit sistemik seperti penyakit Alzheimer.<sup>2,14</sup>

Penyakit Alzheimer dan penyakit periodontal, terutama periodontitis, memiliki kesamaan, yaitu perjalanan inflamasi kronis. Penyakit periodontal bukan penyebab utama penyakit Alzheimer, namun inflamasi kronis yang terjadi secara terus-menerus dapat menyebabkan bakteri patogen periodontal masuk ke dalam darah, menembus sistem pertahanan di otak dan memicu terjadinya inflamasi pada sel-sel neuron. Oleh sebab itu diasumsikan bahwa penyakit periodontal merupakan faktor risiko terjadinya penyakit Alzheimer.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Stein PS, Scheff S, Dawson DR. Alzheimer's disease and periodontal disease: mechanism underlying a potential bi-directional relationship. *Grand Rounds in Oral Systemic Medicine* 2006;3(1):14-24
2. Gurav AN. Alzheimer's disease and periodontitis. *Rev Assoc Med Bras* 2014; 60(2):173-80
3. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean SJ. *Porphyromonas gingivalis* periodontal infection and its putative links with Alzheimer's disease. *J Mediator of inflammation* 2015;1-10
4. Ship JA. Oral health of patients with Alzheimer's disease. *J Am Dent Assoc* 1992; 123:53-8
5. Kamer AR, Morse DE, Holm-Pedersen P, Mortensen EL, Avlund K. Periodontal inflammation in relation to cognitive function in an elder adult Danish population. *J Alzheimer Dis* 2012;28(3):613-24
6. Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, Kumari M, Suke DK, Raju Ap, et al. Periodontal health conditions in patients with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimer Dis Other Demen* 2014;29(6):498-502
7. Galimberti D, Scarpini E. Progress in Alzheimer's disease. *J Neurol* 2012;259(2):201-11
8. Lee YJ, Han SB, Nam SY, Oh KW, Hong JT. Inflammation and Alzheimer's disease. *Arch Pharm Res* 2010; 33(10):1539-56
9. Griffin W. Inflammation and neurodegenerative diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83(2):470S-474S
10. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, Kerr S, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer's disease. *Neurol* 2009;73(10):768-74
11. Lacopino AM. Relationship between periodontal disease and dementia: Real or imagined? *J Can Dent Assoc* 2009; 75(6):426-7
12. Weitz TM, Town T. Microglia in Alzheimer's disease: it's all about context. *Int J Alzheimer's Dis* 2012;314185.
13. Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, Witterman JF, Frolich M, Hofman A, et al. Systemic markers on inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(5):708-16
14. Watts A, Crimmins EM, Gatz M. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4(5):865-76
15. Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Microbiol* 2015;7:29143
16. Filoche S, Wong L, Sissons CH. Oral biofilms: emerging concepts in microbial ecology. *J Dent Res* 2010;89:8-18
17. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of the periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimer's Dis* 2013;36(4):665-77
18. Kamer AR, Dasanayake AP, Craiga RG, Glodzik SC, Bryc M, de Leon MJ. Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *J Alzheimer's Dis* 2008; 13(4):437-49
19. Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Genco CA. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol* 2000 1999;20(1):168-238

20. Chan KGR. Possible link between chronic periodontal disease and central nervous system pathologies. *Int J Dent Sci* 2014;1(16):25-33
21. Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: is there an association? *J Geriatric Gerontol Int* 2015;15(4):391-404
22. Abbayya K, Puthanakar NY, Naduwinmani S, Chidambar YS. Association between periodontitis and Alzheimer's disease. *N Am J Med Sci* 2015;7(6):241-6