



**CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL
TEDAVİNİN OBEZ KRONİK PERİODONTİTİS
HASTALARINDA OKSİDATİF STRES
BELİRTEÇLERİ VE KLİNİK PERİODONTAL
DURUM ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Vesile Elif TOY
İnönü Üniversitesi ve Selçuk Üniversitesi
Periodontoloji Anabilim Dalı Ortak Doktora Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Abubekir ELTAS
Ortak Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tamer ATAĞLU

Doktora Tezi – 2016

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN OBEZ KRONİK
PERİODONTİTİS HASTALARINDA OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ VE
KLİNİK PERİODONTAL DURUM ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Vesile Elif TOY

**İnönü Üniversitesi ve Selçuk Üniversitesi
Periodontoloji Anabilim Dalı
Ortak Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Abubekir ELTAS**

**Ortak Tez Danışmanı
Prof. Dr. Tamer ATAÖĞLU**

Bu araştırma, 1002-Hızlı Destek Programı Kapsamında
TÜBİTAK Tarafından 114S823 Proje numarası ile desteklenmiştir.

**MALATYA
2016**

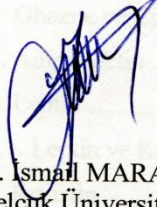
KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi ile Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüleri Periodontoloji Anabilim Dalı Ortak Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan; **Vesile Elif TOY'un; " Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Obez Kronik Periodontitis Hastalarında Oksidatif Stres Belirteçleri ve Klinik Periodontal Durum Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi "** konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

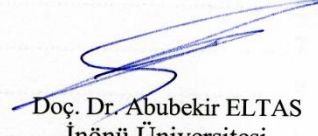
Tez Savunma Tarihi: 23/03/2016



Prof. Dr. Tamer ATAÖĞLU
Selçuk Üniversitesi
Ortak Tez Danışmanı
Jüri Başkanı



Prof. Dr. İsmail MARAKOĞLU
Selçuk Üniversitesi
Üye

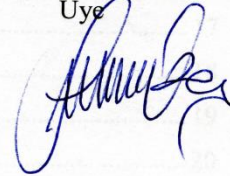


Doç. Dr. Abubekir ELTAS
İnönü Üniversitesi
Tez Danışmanı
Üye



Yrd. Doç. Dr. Hilal ALAN
İnönü Üniversitesi
Üye

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Özey USLU
İnönü Üniversitesi
Üye



ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../2016 tarih ve 2016/..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezite	3
2.1.1. Obezite Belirleme Yöntemleri	3
2.1.2. Obezite ve Enflamasyon	5
2.1.3. Adiponektin	6
2.1.4. Leptin	7
2.1.4.1. Leptin ve Kemik Metabolizması.....	8
2.1.5. Rezistin	9
2.1.6. Tümör Nekroz Faktör- α	9
2.1.7. Obezite ve Periodontal Hastalık İlişkisi.....	11
2.2. Periodontal Hastalık.....	14
2.2.1. Kronik Periodontitis.....	15
2.2.2. Kronik Periodontitisin Etyolojisi ve Patogenezi.....	15
2.2.3. Periodontal Hastalıkta Sitokinlerin Rolü	17
2.2.3.1. Tümör Nekroz Faktör- α	18
2.2.4. Dişeti Oluşu Sıvısı.....	19
2.2.4.1. Dişeti Oluşu Sıvısının Periodontal Hastalık İle İlişkisi.....	20
2.2.5. Kronik Periodontitis Tedavisi	20
2.3. Reaktif Oksijen Türleri	21
2.3.1. Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynakları	23
2.3.2. Nitrik Oksit	24
2.3.3. Myeloperoksidaz.....	25
2.4. Oksidatif Stres ve Hücresel Hasar	26
2.4.1. Antioksidanlar.....	27
2.4.2. Süperoksit Dismutaz	27
2.4.3. Total Oksidan Seviye.....	28

2.4.4. Total Antioksidan Seviye.....	28
2.4.5. Periodontal Doku Yıkımında Oksidatif Stresin Rolü	28
2.5. Obezite ve Oksidatif Stres İlişkisi	30
2.5.1. Obezitede Oksidatif Stresin Artma Mekanizmaları.....	31
3. MATERYAL VE METOT	33
3.1. Çalışma Grupları.....	33
3.2. Çalışma Protokolü.....	34
3.3. Hasta Sayısının Belirlenmesi	35
3.4. Ağız Bakımı Eğitimi	36
3.5. Klinik Periodontal Değerlendirme	36
3.5.1. Plak İndeksi.....	36
3.5.2. Gingival İndeks	36
3.5.3. Sondalama Derinliği	37
3.5.4. Klinik Ataşman Seviyesi	37
3.6. Radyografik Değerlendirme	37
3.7. Metabolik Veriler.....	37
3.8. Biyokimyasal Çalışmalar İçin Örneklerin Alınması.....	38
3.8.1. Serum Örneklerinin Toplanması.....	38
3.8.2. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması	38
3.9. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi	40
3.10. Laboratuvar Çalışmaları	41
3.10.1. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum TNF- α Düzeylerinin Belirlenmesi	41
3.10.2. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum Leptin Düzeylerinin Belirlenmesi.....	43
3.10.3. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum Adiponektin Düzeylerinin Belirlenmesi	44
3.10.4. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum Rezistin Düzeylerinin Belirlenmesi	45
3.10.5. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum MPO Düzeylerinin Belirlenmesi.....	46
3.10.6. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum SOD Düzeylerinin Belirlenmesi	46
3.10.7. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum NO Düzeylerinin Belirlenmesi	47
3.10.8. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum TAS Değerlerinin Belirlenmesi	47
3.10.9. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum TOS Değerlerinin Belirlenmesi	48
3.11. İstatistiksel Analiz.....	49
4. BULGULAR.....	50
4.1. Demografik Bulgular	50
4.2. Metabolik Bulgular	51

4.3. Klinik Bulgular	52
4.3.1. Tüm Dişlere Ait Klinik Bulgular	52
4.3.2. Dişeti Oluğu Sıvısı Alınan Dişlere Ait Klinik Bulgular	54
4.4. Laboratuvar Bulguları.....	55
4.4.1. Serumda İncelenen Biyokimyasal Parametreler	55
4.4.2. Dişeti Oluğu Sıvısında İncelenen Biyokimyasal Parametreler.....	60
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	84
KAYNAKLAR	86
EKLER.....	109
EK.1 ÖZGEÇMİŞ.....	109
EK.2. ETİK KURUL ONAYI	110

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde olduğu kadar, doktora süresince bana her konuda anlayış gösteren, klinik ve akademik bilgilerini, tecrübe ve önerilerini paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen doktora danışmanım Sayın

Doç. Dr. Abubekir ELTAS'a;

Eğitimim sırasında değerli bilgi ve görüşlerini esirgemeyen, sabır göstererek bu tezin gerçekleşmesinde destek sağlayan ortak tez danışmanım Sayın

Prof. Dr. Tamer ATAÖĞLU'na;

Doktora eğitimim süresince üzerimde emeği çok olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. İsmail MARAKOĞLU'na, Prof. Dr. Mihtikar GÜRSEL'e, Prof. Dr. Sema HAKKI'ya ve Prof. Dr. Nilgün Özlem ALPTEKİN'e;

Biyokimya laboratuvar analizlerinde yardımlarını esirgemeyen Sayın

Prof.Dr. Aysun Bay Karabulut'a, Araş.Gör. Gül Otlu'ya;

Doktora eğitimim süresince emeği geçen Sayın Yrd.Doç.Dr. M. Özyay Uslu'ya;

Yrd.Doç.Dr. Şeydanur Eltas'a, tüm Periodontoloji Anabilim Dalı asistan ve personeline;

Bu süreçte her zaman yanımda olan başta Elif Venedik ve Elmas Satman olmak

üzere tüm dost ve arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca her koşulda sonsuz destek ve karşılıksız sevgilerini esirgemeyip bugünlere gelmemi sağlayan annem Gülşen NAS'a, babam Hamza NAS'a,

kardeşlerim Ali Murat NAS'a ve Nurullah NAS'a;

İyi ve kötü günlerimde yanımda olup desteğini ve sevgisini hep hissettiğim

biricik eşim Doç.Dr.Ebubekir TOY'a;

ve bu süreçte çok ihmal ettiğim hayatımın anlamı canım oğlum Eren'e ve

canım kızım Eslem'e;

Tüm içtenliğimle sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Obez Kronik Periodontitis Hastalarında Oksidatif Stres Belirteçleri ve Klinik Periodontal Durum Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı obezite ve KP patogenezinde rol oynadığı düşünülen adipokin ve OS belirteçlerinin serum ve DOS seviyelerinin incelenmesi; aynı zamanda uygulanan COPT'nin bu parametreler ve klinik periodontal durum üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metot: Bu çalışma obez KP'li 20 ve obez olmayan KP'li 19, toplam 39 birey üzerinde gerçekleştirildi. Serum ve DOS örneklerinin alınmasından bir hafta önce ağız bakımı eğitimi verildi ve klinik ölçümler (plak indeksi, gingival indeks, sondalama derinliği, klinik ataşman seviyesi) yapıldı. Bir hafta sonra serum ve DOS örnekleri alındı. Her iki gruba da diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesi (el aletleri ve ultrasonik cihazlarla) yapıldı. Cerrahi olmayan periodontal tedaviden 3 ay sonra klinik ölçümler tekrarlandı, serum ve DOS örnekleri tekrar alındı. Bu örneklerde biyokimyasal analizlerle OS belirteçleri ve adipokin seviyeleri tespit edildi.

Bulgular: Her iki grupta da tedavi sonrası klinik periodontal parametrelerde önemli derecede iyileşme görülürken ($p<0.01$), klinik değişim miktarlarının gruplar arasında benzer olduğu görüldü ($p>0.05$). Tedavi öncesi ObKP grubunun serum TNF- α , leptin ve TOS değerlerinin KP grubundan daha yüksek olduğu bulunurken ($p<0.01$), tedavi sonrasında TOS değerlerindeki azalma sadece KP grubunda anlamlıydı ($p<0.01$).

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları obezitenin sistemik enflamatuvar yanıt ve oksidan sistem üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir. Ayrıca COPT'nin obez olan ve olmayan KP hastalarında hem lokal, hem de sistemik açıdan olumlu katkılar sağladığı ve obezitenin periodontal iyileşmeyi etkilemediği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Adipokin, Kronik Periodontitis, Obezite, Oksidatif Stres

ABSTRACT

Evaluation of The Effects of Non-surgical Periodontal Therapy on Oxidative Stress Markers and Clinical Periodontal Status in Obese Patients With Chronic Periodontitis

Aim: The aim of this study was to examine the levels of adipokines and oxidative stress (OS) markers considered to be involved in the pathogenesis of obesity and chronic periodontitis (CP) in serum and gingival crevicular fluid (GCF). The effects of non-surgical periodontal therapy on these parameters and clinical periodontal status were also evaluated.

Material and Method: This study was carried out in 20 obese with CP and 19 non-obese patients with CP, a total of 39 individuals. Oral hygiene education was given and clinical measurements (plaque index, gingival index, probing depth, clinical attachment level) were performed a week before serum and GCF sampling. A week later, serum and GCF samples were collected. Scaling and root planning was performed in both groups (with hand instruments and ultrasonic devices). 3 months after non-surgical periodontal therapy, clinical measurements were repeated, serum and GCF samples were recollected. OS markers and adipokine levels were determined in these samples by biochemical analysis.

Results: While significant improvements in the clinical periodontal parameters were observed after the treatment in both groups ($p < 0.01$), the amounts of clinical changes were similar between the groups ($p > 0.05$). Although serum levels of TNF- α , leptin and TOS in the obese group were found to be higher than those in non-obese group before the treatment ($p < 0.01$), the decrease of TOS was significant only in the non-obese group after the treatment ($p < 0.01$).

Conclusion: The results of this study showed that obesity may be effective on systemic inflammatory response and oxidant system. Furthermore, it was detected that non-surgical periodontal therapy has provided favorable contributions both locally and systemically in obese and non-obese patients with chronic periodontitis and obesity has no effect on periodontal healing.

Key Words: Adipokine, Chronic Periodontitis, Obesity, Oxidative Stress

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKŞ	: Açlık kan şekeri
BÇ	: Bel çevresi
COPT	: Cerrahi olmayan periodontal tedavi
DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DYT	: Diş yüzeyi temizliği
Gİ	: Gingival indeks
HbA _{1c}	: Hemogloblin A _{1c}
HDL	: High density lipoprotein
IL	: İnterlökin
KAS	: Klinik ataşman seviyesi
KÇ	: Kalça çevresi
KP	: Kronik periodontitis
KYD	: Kök yüzeyi düzleştirilmesi
LDL	: Low density lipoprotein
LPS	: Lipopolisakkarit
MDP	: Mikrobiyal dental plak
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MPO	: Myeloperoksidaz
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
O ₂ ^{·-}	: Süperoksit radikali
ObKP	: Obez kronik periodontitis
OS	: Oksidatif stres
Pİ	: Plak indeksi
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SD	: Sondalama derinliği
SOD	: Süperoksit dismutaz
TAS	: Total antioksidan seviye
TNF- α	: Tümör nekroz faktör- α

TOS : Total oksidan seviye

VKİ : Vücut kitle indeksi



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Yağ hücresine etki eden bazı hormonlar ve yağ hücresinden salgılanan bazı proteinler	5
Şekil 2.2. Obezite, enflamasyonla ilişkili sistemik hastalıklar ve enflamatuvar periodontal hastalıklar arasındaki ilişki.	14
Şekil 2.3. Normal oksijen metabolizması sırasında ROT oluşumu	21
Şekil 2.4. PMNL aktivasyonu ile ROT üretimi	222
Şekil 2.5. Periodontal doku yaralanmasında OS'un rolü	29
Şekil 3.1. Çalışmanın tasarımı ve zamana göre akış grafiği	35
Şekil 3.2. Serum örneklerinin elde edilmesi	38
Şekil 3.3. Dişeti oluğu sıvısı örneklerinin alınması	39
Şekil 3.4. Dişeti oluğu sıvısı miktarı ölçümü.....	40
Şekil 3.5. Tümör nekroz faktör- α ELISA kiti.....	41
Şekil 3.6. Kuyucuklardaki solüsyonların yıkanması	42
Şekil 3.7. Kuyucukların absorban ölçümlerinin yapılması	43
Şekil 4.1. Plak indeksi ve gingival indeks	53
Şekil 4.2. Sondalama derinliği ve klinik ataşman seviyesi.....	53
Şekil 4.3. Dişeti oluğu sıvısı miktarı.....	55
Şekil 4.4. Serum TNF- α ve leptin konsantrasyonları.....	59
Şekil 4.5. Serum TAS ve TOS konsantrasyonları	59
Şekil 4.6. Dişeti oluğu sıvısı TNF- α ve leptin total miktarları	62
Şekil 4.7. Dişeti oluğu sıvısı TAS ve TOS total miktarları.....	62

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre obezite sınıflaması	4
Tablo 2.2. Başlıca sitokin grupları.....	17
Tablo 2.3. Başlıca reaktif oksijen türleri, kaynakları ve oluşumları	233
Tablo 4.1. Hastalara ait demografik verilerin değerlendirilmesi	50
Tablo 4.2. Hastalara ait metabolik verilerin değerlendirilmesi	51
Tablo 4.3. Tüm dişlere ait klinik parametrelerin değerlendirilmesi	52
Tablo 4.4. Dişeti oluğu sıvısı alınan dişlere ait klinik parametrelerin değerlendirilmesi	54
Tablo 4.5. Serumda incelenen biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi.....	57
Tablo 4.6. Dişeti oluğu sıvısında incelenen biyokimyasal parametrelerin total miktarlarının değerlendirilmesi.....	60

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre obezite; vücut sağlığını bozacak ölçüde anormal veya aşırı yağ birikmesidir (1). Aşırı kilo ve obezite prevalansı, dünyanın gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerinde en önemli sağlık problemlerinin başında yer almaktadır (2). Ülkemizde de obezite prevalansının % 32 olduğu bildirilmiştir (3). Obezite başta tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler sistem hastalıkları olmak üzere pek çok kronik iltihabi hastalık ve kanser gelişimi için temel risk faktörü olarak kabul edilmektedir (1). Pek çok çalışma obezite ile periodontal doku yıkımı arasındaki olası ilişkiye dikkat çekmektedir (4-11). Ancak söz konusu ilişkiye sebep olan biyolojik mekanizmalar tam olarak ortaya konamamıştır. Adipoz dokudan salgılanan adipokinlerin hiperenflamatuvar cevaba neden olarak periodontal hastalıkların patofizyolojisinde anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir (7, 12-16).

Periodontal hastalık mikrobiyal dental plağın primer etiyolojik faktör olduğu sistemik, genetik ve çevresel faktörler tarafından modifiye edilebilen, dişleri destekleyen dokuların kronik enflamatuvar, multifaktöriyel hastalığıdır (17). Periodontal hastalıklar dünya genelinde insanlar arasında görülen en yaygın kronik enflamatuvar durumlardır (18).

Periodontal hastalıklarda konak-mikroorganizma etkileşimi sonucunda başta nötrofiller olmak üzere konak savunma hücrelerinden büyük miktarlarda reaktif oksijen türleri (ROT) salgılandığı gösterilmiştir (19). Reaktif oksijen türleri patojenik bakteriler üzerinde antimikrobiyal etkiye sahip olmakla birlikte, konak doku üzerinde de hasar oluşturucu etkiye sahiptir (20). Sonuç olarak; ROT ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelen oksidatif stresin (OS) periodontal doku hasarında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (20, 21).

Obezite düşük seviyeli kronik bir enflamatuvar cevapla karakterizedir ve bireysel metabolizmada değişikliklere neden olmaktadır. Bu durum ROT üretiminde ve buna bağlı olarak lipit peroksidasyonunda artışa neden olmaktadır (22). Obezitedeki artan tümör nekroz faktör- α (TNF- α) düzeyinin enflamatuvar cevap sırasında artan ROT'tan sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (23). Adipoz doku kaynaklı sitokin ve hormonlar sistemik ve lokal OS'u artırarak periodontal hastalık patogenezinde rol oynayabilir. Çeşitli çalışmalarda obezitenin OS'u artırdığı ve obezite ile OS arasında güçlü bir ilişki

olduğu gösterilmiştir (22, 24). Ayrıca obezite azalmış antioksidan savunma ve artmış OS durumu ile de ilişkili bulunmuştur (22, 25). Obezite periodontal hastalığın başlaması, ilerlemesi ve şiddetinde, azalmış antioksidan kapasite ve/veya artmış OS nedeniyle potansiyel bir risk faktörü olabilir.

Hem obezite, hem de periodontitisin hipertansiyon, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom ve hiperlipidemi gibi sistemik hastalıkların etyolojisinde rol almaları, bu iki hastalık arasındaki çift yönlü ilişkiyi destekleyen kanıtlardır (7, 16). Günümüzde hem obezite-OS, hem de periodontitis-OS ilişkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar OS'un obezitenin yanısıra periodontitisle de ilişkili olduğunu göstermektedir (26). Bununla birlikte literatürde hem obezite, hem de kronik periodontitis (KP) patogenezinde önemli role sahip olan OS'un bu iki hastalık arasındaki çift yönlü ilişkideki durumu araştırılmamıştır. Mevcut alışmalar KP'nin serum OS seviyesini arttırarak (27) obezitenin sebep olduğu sistemik enflamasyonun şiddetini arttırabileceğini destekleyen kanıtlar sunarken, obezitenin de periodontal dokulardaki OS'u arttırarak (28, 29) daha fazla doku yıkımına sebep olabileceğinin ipuçlarını vermektedir. Fakat bu bahsedilen ilişkiler günümüzde ancak dolaylı sonuçlara dayandırılabilir.

Literatürde obez KP'li hastalarda OS'un rolünü araştıran herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızın amacı obez KP'li bireylerde, obezitenin lokal ve sistemik adipokin ve OS belirteçleri seviyeleri üzerine etkisini değerlendirmektir. Bu çalışmada ilk kez obezite ile KP arasındaki ilişkiye OS'un etkileri kesitsel bir çalışma modeli ile incelenmiştir. Ayrıca literatürde sınırlı veri bulunan obezitenin periodontal iyileşmeye olan etkileri ile periodontal enfeksiyonun obezite kaynaklı sistemik sitokin salınımı ve OS zerine olan etkileri de değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Obezite, DSÖ tarafından; ‘‘Sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi’’ olarak tanımlanan kronik, enflamatuvar ve multifaktöriyel bir hastalıktır (1). Obezitenin ve aşırı kilonun temel nedeni diyetle alınan enerji miktarı ile metabolizma ve fiziksel aktiviteler sırasında harcanan enerji miktarı arasındaki dengesizliktir. Obezite genetik, nörolojik, endokrin, nutrisyonel, sosyoekonomik, psikolojik faktörler, fiziksel aktivite azlığı ve cinsiyete bağlı olarak gelişen çok yönlü bir hastalıktır.

Obezite başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. DSÖ tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin, son araştırmalarda kanserle yakın ilişkisi olduğu da belirlenmiştir (1).

Obezite günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde giderek artan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Erken ölümün nedeni olarak görülen obezite, hemen hemen tüm yaş gruplarında değişen oranlarda artış göstererek küresel bir sorun haline almıştır. DSÖ verilerine göre 2014’te dünya çapında 1,9 milyardan fazla aşırı kilolu ve 600 milyondan fazla obez erişkin birey tespit edilmiştir (2).

Tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de obezite ve neden olduğu sağlık sorunları hızla artmaya devam etmektedir. 20 yaş ve üzeri bireylerde en son yapılan ulusal bazlı çalışmalardan biri olan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması II (TURDEP II; 2010) sonuçlarına göre, ülkemizde obezite prevalansının % 32 (kadınlarda % 38 ve erkeklerde % 22) olduğu bildirilmiştir (3). TURDEP I çalışması ile bu sonuçlar karşılaştırıldığında, obezite prevalansının 12 yılda 20 yaş ve üzeri bireylerde % 44 artışı, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de obezite prevalansının gün geçtikçe arttığını göstermektedir.

2.1.1. Obezite Belirleme Yöntemleri

Obezitenin belirlenmesinde direkt ve indirekt olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. İndirekt ölçüm yöntemleri (Antropometrik Ölçüm Yöntemleri) direkt

yöntemlere göre daha kolay uygulanabilmesi, ölçüm aletlerinin ucuz ve kolay elde edilebilir olması, kişiye zarar vermeden ve girişim yapılmadan uygulanabilir olması nedeni ile obezitenin belirlenmesinde daha çok tercih edilmektedir (1).

Vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ) ve bel-kalça oranı (BKO) epidemiyolojik çalışmalarda sıklıkla tercih edilen, ucuz, basit ve güvenilir obezite tanı yöntemleridir. Dünya Sağlık Örgütü, obezitenin belirlenmesinde ve takip sürecinde en kullanışlı ve ekonomik ölçümsel yöntem olan VKİ'yi önermektedir (1). Vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m²) bölünmesi sonucu bulunan matematiksel oran VKİ olarak tanımlanmaktadır:

$$\text{Vücut Kitle İndeksi} = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

Dünya Sağlık Örgütü'nün kabul ettiği VKİ'ye göre obezite sınıflaması Tablo 2.1'de gösterilmiştir (30):

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre obezite sınıflaması

Obezite Sınıflandırması	VKİ (kg/m ²)
Düşük ağırlık	< 18.49
Normal ağırlık	18.50 - 24.99
Aşırı ağırlık	≥25
Pre-obezite (aşırı kilolu)	25.00 – 29.99
Obezite	>30.00
Sınıf I Obezite (hafif obez)	30.00 – 34.99
Sınıf II Obezite (şiddetli obez)	35.00 – 39.99
Sınıf III Obezite (morbid obez)	≥40.00

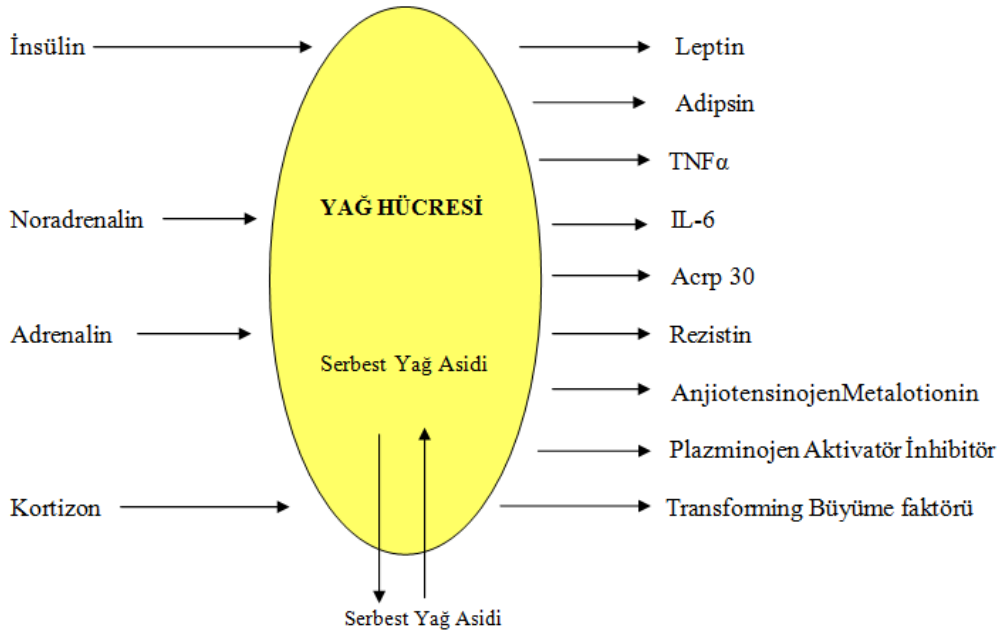
Obezite ile ilişkili hastalık riskinin öngörülmesi açısından abdominal yağ miktarının total vücut yağ miktarına kıyasla daha belirleyici ve yararlı bir ölçüt olduğu bildirilmiştir (12, 13). Abdominal obeziteyi değerlendirmek için sıklıkla kullanılan

obezite tanı yöntemleri BÇ, KÇ ve BKO'dır. BÇ'nin kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm olması abdominal obeziteyi gösterir (12, 30).

2.1.2. Obezite ve Enflamasyon

Yağ hücrelerinin günümüzde bilinen üç ana görevi metabolizma fazlası enerjiyi trigliseritlere çevirerek depolama, ihtiyaç durumunda depo trigliseritleri yağ asidine dönüştürerek kana verme ve aynı zamanda sinirsel ve hormonal yolla metabolik kontrolü sağlamadır (31).

Yağ dokusu yıllarca trigliserit depolayan, aktif olmayan bir organ olarak kabul edilmiştir. Son yıllarda yağ hücrelerinden salgılanan proteinlerin keşfi ile yağ hücrelerinin yüksek oranda bir enerji kaynağı olmanın yanı sıra otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu da belirlenmiştir. Yağ hücreleri aktif bir endokrin bez gibi görev alarak pek çok immün düzenleyici faktör ile metabolizma ve vasküler biyolojide önemli roller alan bileşenler salgılamaktadır. Yağ hücrelerinden salgılanan bu protein yapılı sitokin ve hormonlara 'adipokin' adı verilir. Adipoz dokuyu oluşturan adipositler, preadipositler ve makrofajlar gibi hücrelerce adipokinler olarak bilinen 50'den fazla biyoaktif molekül salınmaktadır (32) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Yağ hücresine etki eden bazı hormonlar ve yağ hücresinden salgılanan bazı proteinler (32).

Adipokinlerin bazıları yerel olarak etki ederken bazıları ise sistemik dolaşım yolu ile karaciğer, kaslar ve endotelde sinyal molekülü olarak fonksiyon görmektedir. Adipokinlere örnek olarak; hormon benzeri proteinler (leptin, adiponektin), klasik sitokinlerden interlökin-6 (IL-6) ve TNF- α , vasküler hemostaz ile ilgili proteinler (plazminojen aktivatör inhibitör 1, doku faktörü), kan basıncı düzenleyicileri (anjyotensinojen), anjiyogenezis indükleyicileri (vasküler endotelyal gelişim faktörü) ve akut faz proteinleri (C reaktif protein) verilebilir (12, 13). Bu belirteçlerin insülin direncini etkilediği, enflamasyonda ve immün cevap oluşumunda rol oynadığı tespit edilmiştir (14).

Metabolik ve enflamatuvar süreçler birbiri ile ilişkilidir. Obezite düşük dereceli enflamasyon ile karakterize olup, obezlerde kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğu bilinen C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF- α gibi enflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu durum, enflamasyon ile ilişkili diyabet, kalp hastalığı ve diğer kronik hastalıklara yakalanma riskinin obezlerde artmış olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, enflamasyon, obezite ile ilişkili insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlipideminin primer nedenidir (33).

Yağ dokusu tarafından salgılandığı bilinen başlıca proteinler ve metabolizma üzerine etkileri şunlardır:

2.1.3. Adiponektin

Adiponektin temelde glikoz ve lipid metabolizmasında rol alan, sadece yağ dokusu tarafından sentezlenen, insülin stimülasyonu ile yağ dokusu tarafından sistemik dolaşıma salınan bir hormondur. Total serum proteinlerinin yaklaşık % 0.05'lik kısmını oluşturur. Son bulgular adiponektinin önemli bir otokrin ve parakrin faktör olduğu yönündedir. Adiponektin ayrıca bir endokrin faktör olarak da görev almakta olup, hedef organlar üzerinde gösterdiği etkiler yoluyla tüm vücut metabolizmasını etkilemektedir (34). Örneğin daha yüksek insülin hassasiyeti, azalmış visseral adipoz doku kitlesi, azalmış plazma trigliserit (TG) ve artmış HDL (High Density Lipoprotein) kolesterol düzeyi etkilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Son çalışmalarda adiponektinin özellikle adipoz doku homeostazı, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve kalp damar hastalıkları gibi pek çok durumun patogenezindeki rolü vurgulanmaktadır. Ayrıca

adiponektinin enflamatuvar cevabın modülasyonu ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (35).

Yağ dokusu kaynaklı diğer hormonların aksine obezlerde, insülin direnci olanlarda ve tip 2 diyabetiklerde seviyesi azalmaktadır (34). Adiponektinin periferik dokularda insülin hassasiyetini artırıcı etkisi vardır. Bunun yanı sıra antiaterojenik (aterosklerotik değişiklikleri baskılayıcı) ve antiinflamatuvar etkileri olabilir. İnsanlarda adiponektin seviyesinin düşük olması tip 2 diyabet ve koroner kalp hastalıklarına yatkınlığı gösterir. Glisemik kontrolü iyi olan hastalarda, serum adiponektin düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (35).

Adiponektinin periodontal hastalık üzerine etkisine yönelik çalışmalarda adiponektinin lipopolisakkarit (LPS) / RANKL-aracılı osteoklastogenezisi inhibe ettiği bulunmuştur. Adiponektinin enflamasyonu azaltıcı aktivitesinin periodontitisten korunmada etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak adiponektinin periodontitis patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı çalışmalarda periodontitisli bireylerde adiponektin seviyesinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (36).

2.1.4. Leptin

Leptin enerji metabolizması, endokrin fonksiyonlar, doku yenilenmesi ve immünite gibi biyolojik olaylarda rol alan çok yönlü etkiye sahip bir adipokindir. Leptinin vücuttaki en önemli fonksiyonu, hipotalamus üzerine negatif “feedback” etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenleyerek obezite gelişimini engellemek ve vücuttaki yağ miktarını sabit tutmaktır. Leptin iskelet kası, karaciğer ve pankreasın beta hücrelerindeki hücre içi lipit düzeyini insülin hassasiyeti geliştirerek düşürür (37).

Leptin beyaz adipoz dokuda sentezlenip kan dolaşımına salınımı sonrası beyne taşınır. Temel etkileri yiyecek alımında azalma ve enerji tüketiminde artmaya yol açmasıdır (38). Ayrıca leptin, insan vücudunda yaşam siklus parametrelerini kontrol eden ve düzenleyen santral sinir sistemi, termogenez, obezite, immün sistem, hematopoez ve anjiyogenez, kemik metabolizması, üreme ve kardiyovasküler sistem gibi birçok sistem üzerinde etki gösterebilen bir hormondur (39).

Kemirgenlerde leptin ve leptin reseptör gen mutasyonlarının ciddi obeziteye yol açtığı gözlenmesi üzerine aynı durumun insanlar için de geçerli olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Ancak hem obez insanlarda hem de obez farelerde leptin yetersizliği değil ama tam tersine hiperleptinemi gözlenmiştir. Bu klinik durum da leptin rezistansı olarak adlandırılmıştır. Leptin rezistansında en belirgin defekt leptin reseptörü düzeyindedir. Reseptör ekspresyonu ya da proksimal sinyallemede santral bir defekt söz konusudur ve bu durum ciddi leptin rezistansına yol açar (38).

Obez bireylerde serum leptin düzeyi yüksek olup dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık olarak 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Günlük bir ritmi vardır ve kan düzeyleri sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner. (40)

Leptinin özellikle vücut savunmasında aktif rol alan hücrelere pozitif yönde etki ettiği ve immün yanıtı maksimum seviyede tuttuğu bilinmektedir. Leptinin; lökosit sentezini uyarıcı, makrofaj aktivasyonu yaparak fagositozu güçlendirici, makrofajlardan antienflamatuvar sitokin salınımını aktive edici, eritropoietinin eritrositlere olan etkisini artırıcı, yara iyileşmesini hızlandırıcı ve yeni damarlanmayı artırıcı etkisi olduğu rapor edilmiştir (41).

2.1.4.1. Leptin ve Kemik Metabolizması

Leptinin kemik metabolizması üzerine iki farklı etkisi olduğu düşünülmektedir: (1) osteoblast farklılaşması, büyüme ve mineralizasyon üzerinde direkt uyarıcı etki ve (2) hipotalamus aracılığı ile kemik gelişimi üzerinde indirekt bir baskılayıcı etki (42). İnsan kemik iliğinde leptinin osteoblast farklılaşmasını indüklemesi ve adiposit farklılaşmasını azaltması sonucu kemik mineral dansitesi ile vücut yağ oranı arasında negatif korelasyona neden olabileceği görüşü ortaya çıkmıştır (43). Bazı araştırmacılar leptinin, stromal hücrelerin osteoblastlara, kondrositlere ve hatta adipositlere farklılaşmasını indüklediğini göstermiştir (44). Leptinin osteoblast farklılaşmasını arttırdığı ve osteoklast yapımı ile kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiğini savunan çalışmalar (45) yanında leptinin mineralizasyon süreci sırasında insan osteoblastlarının primer kültürlerinden salındığı (46) ve bunun da insan kemik iliğinde osteojenik aktiviteyi arttırabildiğini savunan (43) yayınlar da vardır.

2.1.5. Rezistin

Rezistin son yıllarda keşfedilen, adipositler tarafından sentezlendiği ve hayvan modellerinde insülin direncine neden olduğu ileri sürülen, rezistin benzeri moleküller ailesinin (RELM) üyesi olan bir adipokindir (47). Rezistinin kaynağı tam olarak bilinmemektedir; direkt olarak adiposit kaynaklı olmadığı, adipoz dokudaki enflamatuvar hücrelerden de kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (33). Rezistin salınımı enflamasyon, LPS, IL-6, hiperglisemi ve büyüme hormonu ile stimüle edilir. LPS enflamatuvar sitokin ağı üzerine etki ederek rezistin gen ekspresyonunu artırır (33, 48).

Rezistin periferik sinyal molekülü olarak glikoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozup, hücrelerin glikoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltarak insülin direnci gelişimine neden olduğu, insanlarda tip 2 diyabet ve obeziteyle yakından ilişkili olduğu ortaya konmuştur (14, 49). Plazma rezistin düzeyleri VKİ, BÇ, plazma insülini, insülin duyarlılığı, HOMA-IR, leptin, CRP, beyaz küre sayısı ve lipit parametreleri ile anlamlı korelasyona sahiptir (49).

Güncel kanıtlar insanlarda rezistinin insülin direncinden daha çok enflamatuvar olaylarla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (50). Rezistin proenflamatuvar aktivitesi NF- κ B (Nükleer faktör kappa B) yolunun aktivasyonu ile ilişkilidir ve immün sistem üzerine adiponektine karşıt bir etki gösterir. Plazma rezistin seviyesinin CRP, IL-6, TNF- α gibi enflamasyon belirteçleri ile korelasyon göstermesi, artmış rezistin seviyesinin enflamatuvar süreçle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir (51).

Porphyromonas gingivalis gibi Gram (-) periodontal patojenlerden LPS salgılanması adipoz dokudaki adipositleri ve makrofajları stimüle edebilir. Böylece periodontal hastalık tarafından indüklenen dolaşımdaki rezistin seviyesi artışının hem adipoz hem de periodontal dokudan kaynaklandığı düşünülebilir. Yapılan çalışmalarda artmış serum rezistin seviyesinin periodontal hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur (36, 48).

2.1.6. Tümör Nekroz Faktör- α

Tümör Nekroz Faktör- α , çeşitli immünolojik fonksiyonları ile bilinen önemli bir sitokindir. Obezite ile ilişkili TNF- α primer olarak abdominal yağ dokusundaki

makrofajlar tarafından salınmaktadır (52). Adipoz doku kaynaklı TNF- α 'nın insülin direncine neden olarak, CRP seviyesini artırarak ve sistemik enflamatuvar duruma yol açarak genel sağlığı bozucu etkiler oluşturduğu düşünülmektedir (53).

Adipositlerden salgılanan TNF- α yağ birikimini regüle eder ve glisemik hemostazı bozarak insülin direncine neden olur. Aynı zamanda TNF- α obezitede enflamatuvar cevap sırasında nitrik oksit üretimini arttıran ana mediatördür (26). Pek çok çalışma TNF- α 'nın hepatositlerde ve adipoz dokuda insülin fonksiyonlarını bozduğunu göstermiştir (54). Monosit aktivasyonunu artırarak aterosklerotik değişikliklere katkı sağlamaktadır (55). TNF- α önemli bir anti-enflamatuvar adipokin olan adiponektinin potansiyel bir inhibitörüdür (56).

Tümör Nekroz Faktör- α 'nın dolaşımdaki konsantrasyonu obez bireylerde artarken, başarılı kilo kaybı ile konsantrasyonunda azalma görülür (57). TNF- α yağ hücresi sayısını düzenlemekte, lipolizi stimüle etmekte ve leptin üretimini arttırmaktadır.

Obez bireylerde adipoz doku tarafından üretilen TNF- α periodontal enflamasyon için de önemli bir risk faktörüdür. Artmış TNF- α konsantrasyonu fibroblastların matriksmetalloproteinaz (MMP) üretimini arttırmak veya aktif kemik rezorpsiyonuna yol açan osteoklastları stimüle ederek önceden var olan periodontal hastalığı şiddetlendirebilir. Bu nedenle dolaşımdaki artmış TNF- α konsantrasyonunun obez bireylerde gözlenen periodontal hastalığın oluş mekanizmalarından biri olabileceği düşünülmektedir (7). Başarılı periodontal tedavinin periodontal hastalıklı bireylerde dolaşımdaki TNF- α konsantrasyonunu düşürdüğü gösterilmiştir (58). Periodontal hastalıkta periodontal cepler içinde bulunan Gr (-) mikroorganizmaların LPS'leri adipoz dokudan TNF- α salınımına aracılık edebilir (59).

Son yıllarda obezite ve yağ dokusu artışı ile serumdaki proenflamatuvar sitokinler arasındaki ilişki ile ilgili yayınlanan araştırmaların sonuçlarına göre; VKİ, BKO ve BÇ ile CRP, TNF- α ve IL-6'nın serum konsantrasyonu arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki rapor edilmiştir (60-62).

2.1.7. Obezite ve Periodontal Hastalık İlişkisi

Pek çok çalışma obezite ile periodontal doku yıkımı arasındaki olası ilişkiye dikkat çekmektedir (4-11). Ancak söz konusu ilişkiye sebep olan biyolojik mekanizmalar tam olarak ortaya konamamıştır. Adipoz dokudan salgılanan adipokinlerin hiperenflamatuvar cevaba neden olarak periodontal hastalıkların patofizyolojisinde anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir (7, 12-16). Adipoz dokudan salgılanan bu belirteçlerin insülin direncini etkilediği, enflamasyonda ve immün cevap oluşumunda rol oynadığı tespit edilmiştir (14). Bu bulgular obezitenin immün ve metabolik etkileri aracılığıyla, genel sistemik enflamatuvar cevabı etkilediğini göstermektedir (13).

Periodontal hastalık ve obezite arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik ilk rapor 1977 yılında Perlstein ve arkadaşlarının bir hayvan çalışmasıdır (4). Bu çalışmada obez ve normal kilolu farelerde ligatür bağlanarak periodontitis oluşturulmuş ve obez farelerdeki kemik yıkımının daha şiddetli olduğu gözlenmiştir. Sağlıklı gingival doku varlığında ise tek başına obezitenin patolojik periodontal doku değişikliklerine neden olmadığı, ancak bakteriyel plak birikimine karşı cevap oluşumunda, periodontal enflamasyonun ve doku yıkımının obez hayvanlarda daha şiddetli olduğu rapor edilmiştir (4).

Saito ve ark. (5) ise 241 sağlıklı Japonu analiz ettikleri çalışmalarında ilk kez insanlarda obezite ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır. VKİ ve periodontal hastalık ilişkisinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise, diğerlerinden farklı olarak, erkeklerde ilişki bulunmazken, sigara içmeyen kadınlarda güçlü bir korelasyon gösterilmiştir (15).

Genç bireylerde periodontitis ile VKİ arasındaki ilişkinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada, VKİ'ndeki her 1 kg/m² lik artışın periodontitis riskini % 16 artırdığı tespit edilmiştir (63). Lundin ve ark. VKİ \geq 40 olan bireylerde dişeti oluğu sıvısı (DOS)'taki TNF- α seviyesi ile VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir korelasyon bildirmişlerdir (6). Obezitede artan proenflamatuvar sitokin üretimi periodontitiste görülen DOS'taki artmış TNF- α konsantrasyonu ile VKİ arasındaki pozitif yöndeki ilişkiyi açıklayabilir (6).

Pataro ve ark. (64)'nin 2010 yılında 594 kadın hastada yaptığı çalışmada VKİ değerleri normal olan bayanlara göre, obez ve aşırı kilolu kadınlarda sondalamada kanama yüzdesi ile sondalama derinliği >4 mm olma oranı ve periodontal hastalık prevalansı istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur.

Yapılan sistematik derlemelerin sonuçları obezite ile periodontal hastalık arasında orta derecede pozitif bir ilişki olduğunu desteklemektedir (65-66). 2010'da Chaffee ve ark. (65)'nin yaptığı derleme ve meta analizde 28 bağımsız çalışma incelenmiş, KP obezite ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. 19 çalışmanın meta analizini içeren Suvan ve ark. (66)'nin yaptığı sistematik derlemede obezite ve periodontitis arasında daha güçlü bir ilişki olduğu, normal kilolu hastalara göre periodontitis olma olasılığının obez hastalarda % 81, fazla kilolularda % 27 arttığı bildirilmiştir. Keller ve ark. (67) 'nin 8 prospektif, 5 klinik çalışmayı incelediği derlemede, özellikle 20 yılın üzerinde takip süresi olan çalışmalardan elde edilen bulgular şişmanlık, obezite, kilo artışı ve artmış BÇ'nin periodontitis gelişimi için risk faktörleri olabileceğini göstermiştir.

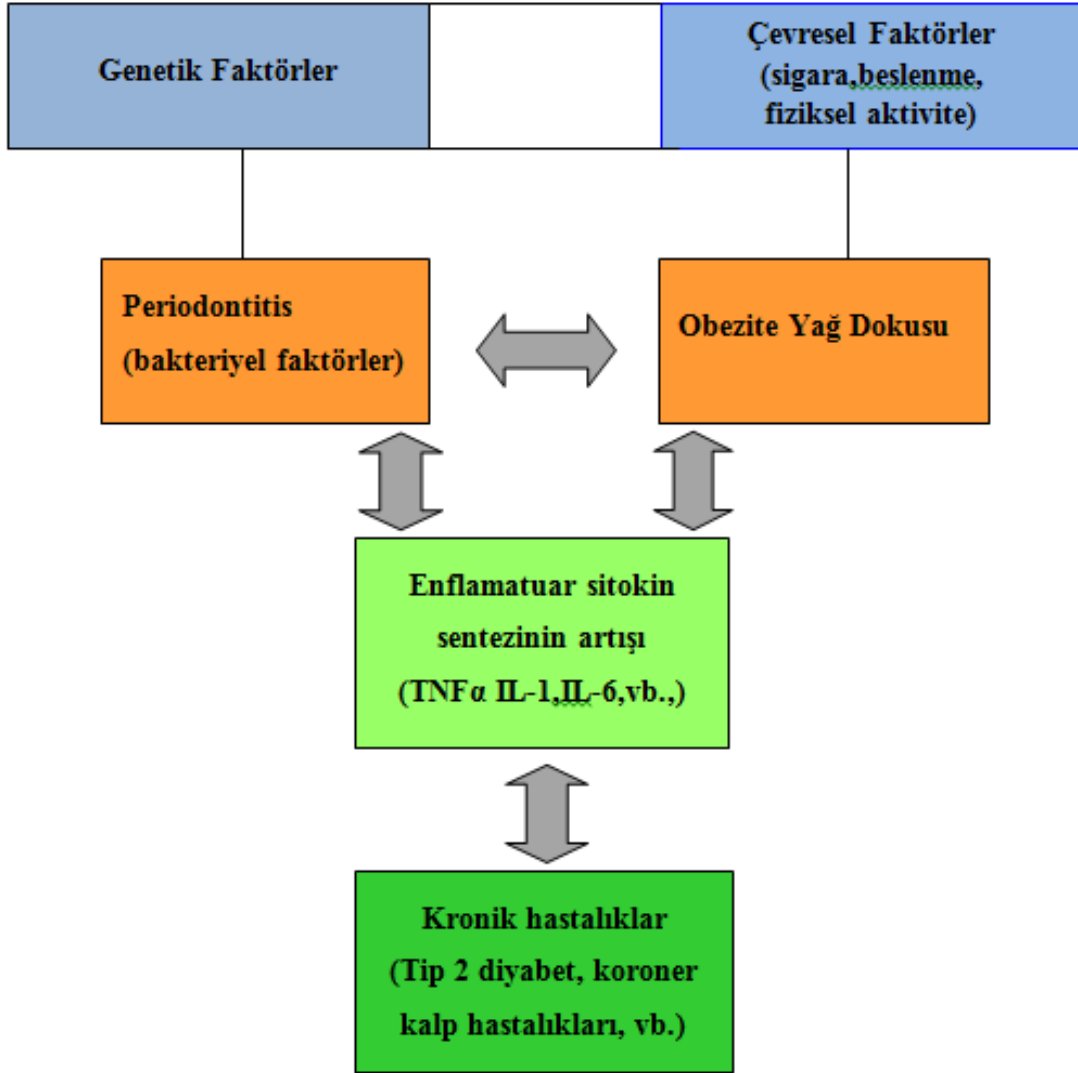
Papageorgiou ve ark. (68)'nin periodontal tedaviye cevap üzerine şişmanlık ve obezitenin etkisini incelediği sistematik derleme ve meta analizde ise sistemik olarak sağlıklı şişman/obez hastalarda normal kilolu hastalara göre periodontal parametrelerde önemli bir fark bulunamazken, tedavi sonrası TNF- α ve glikolize hemoglobin (HbA_{1c}) seviyelerinde daha fazla düşüş tespit edilmiştir. Ancak mevcut kanıtlara dayanarak hastanın ağırlığı ile periodontal tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Obezitede gözlenen düşük dereceli sistemik enflamasyonun immün ve enflamatuvar konak doku cevabını arttırarak periodontitis gelişimi için risk oluşturduğu düşünülmektedir (69). Obezitede adipoz doku, artmış makrofaj infiltrasyonu ile karakterizedir ve makrofajların adipoz doku kaynaklı enflamasyon için önemli olduğu düşünülmektedir. Adipoz dokudaki makrofajlardan ve adipositlerden sitokin üretiminin artışı akut immün cevap oluşumuna neden olur (69). Ek olarak, adipokin miktarındaki artış mikrovasküler alanda kanın pıhtılaşmasını tetikler, dolayısıyla kan akımı azalır (70). Ayrıca obezitede plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyinin artması da kan akımında azalmaya neden olur (71).

Obezite ve periodontitis arasındaki ilişki insülin direnci ve TNF- α 'nın plazma seviyesi açısından değerlendirildiğinde; insülin direncinin her iki hastalık arasındaki ilişkide önemli rol oynadığı bulunmuştur (7). Serbest yağ asitleri pankreatik beta hücrelerinin apoptozisini indükleyerek insülin direncinin artmasına, bununla birlikte immün cevapta insülin sinyalini inhibe ederek glikoz taşınmasına engel olabilir. Oral patojenlerle tetiklenen periodontal hastalık artışı da enflamatuvar cevabın artmasına neden olarak bu sürece katılabilir (72). İnsülin direncinin aynı zamanda yüksek plazma TNF- α seviyesi ile de ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu sonuç obezitenin hem periodontitis hem de diyabet için risk faktörü olduğunu göstermektedir (7).

Literatürdeki bilgilere dayanarak, adipoz doku salgılarının periodontal hastalığın seyrini değiştirebileceği en olası mekanizma olarak düşünülmekle birlikte, obezitenin periodontal hastalıkların patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamış ve bu iki hastalık arasındaki ilişkinin neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı henüz ortaya konamamıştır.

Diğer taraftan obezite ile periodontitis arasındaki ilişkinin çift yönlü olduğu, periodontal dokulardaki enflamasyon varlığının da obezite için predispozan faktör olabileceği rapor edilmiştir (26) (Şekil 2.2). Yapılan pek çok çalışmada periodontitisin sistemik enflamasyonu artırabileceğinin kanıtları rapor edilmiştir. Özellikle periodontal hastalıklara bağlı olarak serum IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinlerin yanı sıra sistemik enflamasyonun önemli bir belirteci olan CRP seviyesinin de arttığı bilinmektedir. Diğer taraftan periodontal tedavi sonrası bu enflamasyonla ilişkili belirteçlerin seviyelerinin sistemik olarak da azaldığının güçlü kanıtları vardır. Periodontitisin sistemik enflamasyonu genellikle patojen bakterilerin kan yoluyla dolaşıma katılmasıyla veya proenflamatuvar sitokinler ve akut faz proteinlerinin salınımını stimüle ederek artırdıkları düşünülmektedir (73, 74).



Şekil 2.2. Obezite, enflamasyonla ilişkili sistemik hastalıklar ve enflamatuvar periodontal hastalıklar arasındaki ilişki.

2.2. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalık, mikrobiyal dental plak (MDP)'nin primer etiyolojik faktör olduğu sistemik, genetik ve çevresel faktörler tarafından modifiye edilebilen, dişleri destekleyen dokuların kronik, enflamatuvar ve multifaktöriyel bir hastalığıdır (17). Mikrobiyal dental plağa karşı destek kemik ve bağ dokusunda enflamatuvar yanıt oluşumuyla karakterizedir ve oluşan enflamatuvar yanıtın yapısı periodontal hastalığın seyrini belirler (75). Hastalığın oluşmasında ana etiyolojik faktör olan MDP'deki gram negatif anaerobik veya fakültatif bakteriler ile konak savunma sisteminin bu

mikroorganizma ve ürünlerine cevabı sonucunda doku hasarı ve kaybı oluşmaktadır (76).

Periodontal hastalığın iki önemli tipini gingivitis ve periodontitis oluşturmaktadır. Gingivitis, dental plak birikimini takiben gelişen, dişetlerinde eritem, ödem, dişeti yüzeyindeki pürüzlülüğün kaybolması ve kanamayla karakterize, lokalize veya generalize olabilen iltihabi bir dişeti hastalığıdır (77). Gingivitis tedavi edilmediğinde ise diş destek dokularının kaybına sebep olarak periodontitise ilerleyebilmektedir. Periodontitisten önce gingivitis gelişmekte iken, her gingivitis tablosu periodontitise dönüşmeyebilir (78). Periodontitiste MDP'deki bakterilere ve ürünlerine karşı verilen kronik enflamatuvar cevap sonucunda ataşman ve alveol kemiğinin geri dönüşümsüz kaybı gerçekleşir.

2.2.1. Kronik Periodontitis

Periodontitis gingivitisin ilerlemesi sonucunda periodontal ataşman ve alveol kemik kaybı ile sonuçlanan kronik enflamatuvar bir hastalıktır (17). Daha önceleri 'erişkin periodontitis' veya 'kronik erişkin periodontitis' olarak tanımlanan KP ise en sık rastlanan periodontitis formudur. Kronik periodontitis en sık erişkinlerde görülmekle birlikte, plak ve diştaşı birikimine bağlı olarak çocuklarda ve adölesanlarda da görülebilmektedir (77).

2.2.2. Kronik Periodontitisin Etyolojisi ve Patogenezi

Kronik periodontitisin oluşumunda birçok lokal ve çevresel faktör rol oynamasına karşın primer etyolojik etken MDP'dir. Diş yüzeyine biriken plağın varlığı ve miktarı kadar plağın mikrobiyal kompozisyonundaki bakterilerin patojenitesi de önemlidir. Mikroorganizmaların virülans faktörleri, bakterilerin birikimini, konak dokularına girişini, yayılmasını ve konak dokularında direkt ve indirekt hasar oluşturmasını sağlayarak hastalık oluşturma kapasitelerini belirler (79). Ayrıca diyabet, osteoporoz ve hamilelik gibi hormonal değişiklikler, genetik faktörler ve AIDS gibi hastalıklar da periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde etkili olan sistemik faktörlerdir. Sigara kullanımı, beslenme alışkanlığı, stres gibi çevresel faktörlerin de yine konağın plağa olan cevabını olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (77).

Mikrobiyal dental plak içinde bulunan periodontal patojenler etkilerini direkt doku yıkımına neden olarak veya indirekt olarak konak yanıtını stimüle ederek gösterirler. Birçok patojen salgıladığı proteolitik enzimlerle direkt yolla periodontal yıkıma sebep olurken, indirekt yolla toksin ve LPS gibi virülans faktörleri ile konak hücrelerini uyarıp doku yıkım enzimlerinin salgılanmasına neden olmaktadır. Konak doku yıkımının esas sorumlusu mikroorganizmalar ve konak hücreleri arasındaki etkileşimdir (80).

Konak yanıtı, akut enflamatuvar hücrelerin (nötrofillerin) antimikrobiyal aktiviteleri ile kronik enflamatuvar hücrelerin (monositler, makrofajlar ve lenfositler) adaptif aktivitelerinden oluşur (76). Hastalığa duyarlı konakta, mikrobiyal virülans faktörleri periodontal dokuların yıkımına neden olabilecek konak kaynaklı enzimlerin ve proenflamatuvar sitokinlerin salınmasını tetiklemektedir (81).

Periodontal hastalıkta doku yıkımına neden olduğu düşünülen mekanizmalar şunlardır:

1. Bakteri ve konak etkileşimi
2. Genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle; hücre ve moleküler komponentlerin yıkım ve tamirinde rol oynayan proteolitik enzimler ve inhibitörleri
3. Reaktif oksijen türleri ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulması (75).

Genel olarak periodontal hastalıklardaki doku yıkım mekanizması kısaca şu şekilde özetlenebilir: Mikrobiyal antijenler ve virülans faktörleri konakta hızlı bir enflamatuvar ve immün cevabın oluşmasına neden olur. Konak, mikrobiyal ürünlere karşı sitokinler, kininler, MMP'ler üreterek ve kompleman sistemini aktive ederek cevap verir. Bu enflamatuvar belirteçlerin bir kısmı, periodontal dokuların yıkımında rol oynamaktadır (82). Periodontal hastalıklı bireylerin DOS'larında interlökinler, interferonlar, TNF- α gibi çeşitli sitokinlerin seviyesinde artış gözlenmekte ve bu sitokinlerin doku yıkım belirteçleri olarak görev yaptığı kabul edilmektedir (83).

2.2.3. Periodontal Hastalıkta Sitokinlerin Rolü

Sitokinler, hem doğal hem de kazanılmış bağışık yanıtta rol oynayan hücreler tarafından salgılanan, hücreler arasında sinyal alışverişini sağlayan, çözünmüş yapıdaki proteinlerdir. Hücrelerin çoğalma ve farklılaşması (örneğin T hücre farklılaşması), enflamatuvar cevabın başlaması ve düzenlenmesi gibi birçok önemli görevleri vardır. Farklı hücreler arasında sinyalizasyonu sağladıkları gibi kendi salgılandıkları hücelere de etki ederler. Bağışıklık sistemi hücrelerinden salgılanmalarının yanında, dokuda yer alan epitel, endotel hücreleri ve fibroblastlardan da salgılanırlar. Sitokinler Tablo 2.2’de gösterildiği gibi, başlıca şu ana gruplara ayrılmaktadır (84):

Tablo 2.2. Başlıca sitokin grupları

SİTOKİNLER	
1. Büyüme faktörleri	EGF, PDGF, IGF-1, IGF-2, NGF, aFGF, bFGF, HGF vb.
2. Lenfokinler	İnterlökin-1, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-26, IL-27, IL-32, IL-33
3. Koloni stimüle eden faktörler	Granülosit/makrofaj koloni stimüle eden faktör, GM-CSF; Granülosit-CSF; Multi-CSF; Eritropoetin, EPO; Lösemi inhibitör factor, LIF
4. Transforme edici büyüme faktörleri	TGF- α , TGF- β
5. Tümör nekroz faktörleri	TNF- α , TNF- β
6. İnterferonlar	IFN- α , IFN- β , IFN- γ

Moleküler ağırlıkları 6.000 ve 60.000 dalton arasında değişen sitokinler, hedef hücrelerdeki özel yüzey reseptörlerine bağlanarak kısa bir süre için, geçici olarak üretilseler de çok düşük konsantrasyonlarda bile etkilidirler. Spesifik bir uyarana

cevaben belli hücre tiplerinden salınarak hedef hücrenin işlevi, farklılaşması, hareketi ve büyümesini etkileyebilmektedirler (85).

Hayvan modelleri ve insan dokuları üzerinde in vivo ve in vitro koşullarda yapılan birçok çalışma periodontal hastalıkta immün cevabın her aşamasında kompleks sitokin ağının anahtar rol oynadığını ortaya koymuştur (86, 87). Periodontal hastalıkların patogenezinde sitokinlerin öneminin anlaşılmasıyla beraber DOS'ta sitokinlerin varlığı ve patogenezdaki rolleri araştırılmaya başlanmıştır. Lokal olarak üretilen sitokinlerin, periodontitiste gözlenen bağ dokusu yıkımı ve kemik kaybından sorumlu olduğu ve sitokinlerin etkilerinin büyük bir oranda konsantrasyonlarına, lezyonda görüldükleri zamana ve inhibitörlerinin aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir (88).

Sonuç olarak sitokinler; lokal, sistemik ve enflamatuvar cevapları düzenler ve yara iyileşmesi, hematopoezis gibi birçok biyolojik olayda görev alırlar. Ayrıca iltihabi cevabın süresini ve şiddetini düzenleyerek enflamasyonda önemli bir rol oynarlar (89).

2.2.3.1. Tümör Nekroz Faktör- α

Tümör Nekroz Faktör- α enflamasyon ve bağışıklıkta anahtar rol oynayan, periodontal hastalık patogenezinde önemli bir proenflamatuvar sitokindir. TNF- α başlıca;

1. Nötrofil ve monositlerin enfeksiyon bölgesine göçü ve bu hücrelerin mikroorganizmaların ortadan kaldırılması için uyarılması,
2. Vasküler endotelial hücrelerden adezyon molekülü salgılanmasının uyarılması,
3. Makrofaj ve endotelial hücrelerden kemokin sentezinin uyarılmasında görev alır (90).

Geniş biyolojik aktivite gösteren TNF- α sağlıklı bireylerde düşük miktarda salgılanmaktayken aşırı üretimi bir takım patolojik durumlara sebep olmaktadır (91).

Tümör Nekroz Faktör- α bakteri kökenli LPS'lerin uyarımıyla dişeti dokusunda B hücre, T hücre, makrofaj, nötrofil, fibroblast ve mast hücrelerinden sentezlenerek

adezyon molekülleri, proenflamatuvar sitokin ve kemokinlerin üretimini tetiklemektedir. Fibroblastları uyararak kollejenaz salınması için uyarır, vasküler permeabilityyi artırır, IL-1 α ve β , IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin ve MMP'lerin salınımını indükler, adezyon moleküllerinin üretimini artırır, makrofaj ve gingival fibroblastlardan prostoglandin E₂ salınımını uyarır, osteoprotegerin ve NF- κ B'nin reseptör aktivatör faktörü gibi osteoklast farklılaşmasında görevli faktörlerin üretimini etkiler, ayrıca IL-1'le sinerjik etki göstererek kemik rezorpsiyonunu artırır (92). Bu etkileriyle TNF- α periodontal hastalık patogeneğinde de önemli bir rol oynamaktadır.

2.2.4. Dişeti Oluğu Sıvısı

Dişeti oluğu sıvısı, dişleri çevreleyen dişeti oluğu ya da periodontal cep içerisinde bulunan, bir serum transudası ya da daha sıklıkla enflamatuvar bir eksuda olarak tanımlanan biyolojik bir sıvıdır (93, 94).

Dişeti oluğu sıvısının kendine özgü ve benzersiz bir akış seyri vardır. Dişeti oluğu sıvısının diffüzyonu için ana akış yönü önce bazal membrandan, daha sonra da birleşim epitelindeki nispeten geniş hücrelerarası mesafelerden geçerek, sulkusa ulaşma şeklindedir (93). Bu akış oldukça küçük hacimlidir ve bir saat içinde ancak birkaç mikrolitre (μ l) düzeyinde gerçekleşir (95).

Hem içeriği, hem de akış yönü göz önüne alındığında DOS'un bölgesel savunma için önemli fonksiyonlara sahip olduğu düşünülmektedir (95-97). Bu sıvının dentogingival boşluğu sürekli biçimde yıkaması, antikorlar ve kompleman enzimleri gibi serum kaynaklı antimikrobiyal bileşenleri bölgeye taşımaktadır. Böylece subgingival plak yüzeyindeki bakteriler sürekli bir antimikrobiyal bileşen etkisinde tutulabilmektedir (96).

Sağlıklı sulkusta DOS miktarı oldukça azdır, DOS'taki artış aynı zamanda gingival enflamasyonun erken bir bulgusudur. Sağlıklı sulkus ile kıyaslandığında, periodontitiste DOS akış oranı 30 kat artmaktadır (98). Ayrıca periodontal tedavi sonrasındaki iyileşme döneminde de DOS miktarı artar.

Yaklaşık 70 farklı komponenti olan, aktif ve inaktif yıkım bölgelerinin tespitinde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde önemli bir diagnostik ve prognostik belirleyici olarak düşünülen DOS içeriği esas olarak; hücresel elemanlar, elektrolitler,

organik bileşikler, bakteriyel ve metabolik ürünler, endotoksinler, antibakteriyel faktörler, konak ve bakteri kaynaklı enzimler ve enzim inhibitörleri, immünoglobülinler, sitokinler ve diğer bileşenlerden oluşmaktadır (93, 97, 98).

2.2.4.1. Dişeti Oluğu Sıvısının Periodontal Hastalık İle İlişkisi

Dişeti oluğu sıvısı, esas olarak serum kaynaklı olsa da dişeti oluğuna seyrederken, enflamatuvar değişimlerin neredeyse tüm özelliklerini yansıtabilecek bir değişime uğramaktadır. Bu özelliklerinden dolayı DOS içeriğinin ve özellikle enzimatik içeriğinin saptanması periodontal hastalık aktivitesinin izlenmesinde, bölgedeki enflamatuvar değişimleri saptamada en geçerli ve güvenilir kaynaktır (99). Dişeti oluğu sıvısında konak doku cevabından kaynaklanan moleküllerin bir kısmının miktarında artış bir kısmının miktarında ise azalma olması periodontal hastalık göstergesi olarak değerlendirilmiştir (100). Dişeti oluğu sıvısı içeriğindeki konağa ait doku yıkım ürünlerinin, hastalık aktivitesine işaret eden en önemli potansiyel belirleyici olduğu düşünülmektedir. Dişeti oluğu sıvısının en önemli özelliği invaziv olmayan bir şekilde elde edilmesi, örneklenen diş bölgesine özgü hücresel ve biyokimyasal parametreler içermesi ve bu bölgedeki hastalık veya sağlıkla ilişkili konak cevabını yansıtmasıdır (94).

Dişeti oluğu sıvısındaki prostoglandin E₂, IL-1 ve TNF- α gibi monositik kökenli iltihabi belirteçlerin düzeyleri bölgesel düzeydeki hastalık aktivitesinin ideal göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Dişeti oluğu sıvısının enzimatik içeriği ve sitokinler (IL-1 β , IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α gibi) de DOS ile periodontal hastalık ilişkisini belirlemek için yapılan çalışmalarda incelenmiştir (94, 101, 102).

2.2.5. Kronik Periodontitis Tedavisi

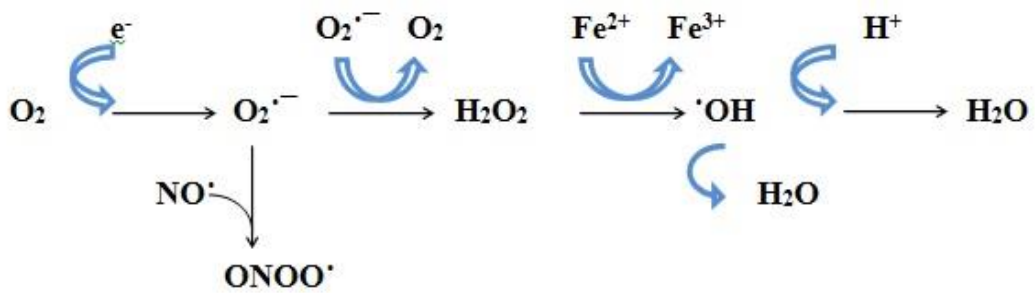
Periodontal tedavinin temel amacı, dişeti enflamasyonunu elimine ederek doku yıkımının durdurulması ve hastalığın tekrarının engellenmesidir (103). Mikrobiyal dental plak gingivitis ve periodontitiste primer etiyolojik faktör olduğundan plak kontrolü hastalığın önlenmesi ve kontrol altına alınmasında anahtar rol oynar. Periodontal cep içerisinde bakteriler kök yüzeyine yapışık biofilm tabakası içinde organize olmaktadır. Bakteriyel endotoksinler ve diğer antijenik bileşikler sık sık enflamasyon ve doku yıkımına neden olan doku cevabını stimüle ederler. Bu nedenle subgingival plağın kaldırılması enflamatuvar periodontal hastalıkların tedavisinde ana

hedef olmalıdır. Çok sayıda çalışma plağın kaldırılmasıyla enflamasyonun çözüldüğünü ve doku yıkımının durduğunu göstermektedir (104-106).

Periodontitis tedavisi, cerrahi ve cerrahi olmayan yaklaşımlar olarak ikiye ayrılmaktadır. KP'de tedavinin temelini diş yüzeyi temizliği (DYT) ve kök yüzeyi düzleştirilmesini (KYD) içeren başlangıç tedavisi oluşturmaktadır (107). Periodontal tedavinin başlangıç tedavisi, dişeti enflamasyonuna neden olabilen tüm lokal iritanların uzaklaştırılması ve hastanın plak kontrolü için eğitilmesi ve motivasyonundan oluşmaktadır. Başlangıç tedavisi periodontal tedavinin bütün aşamalarında temel işlemdir. Yapılan klinik çalışmalarda periodontal tedavinin uzun süreli başarısının başlangıç tedavisinin başarısına bağlı olduğu gösterilmiştir (108).

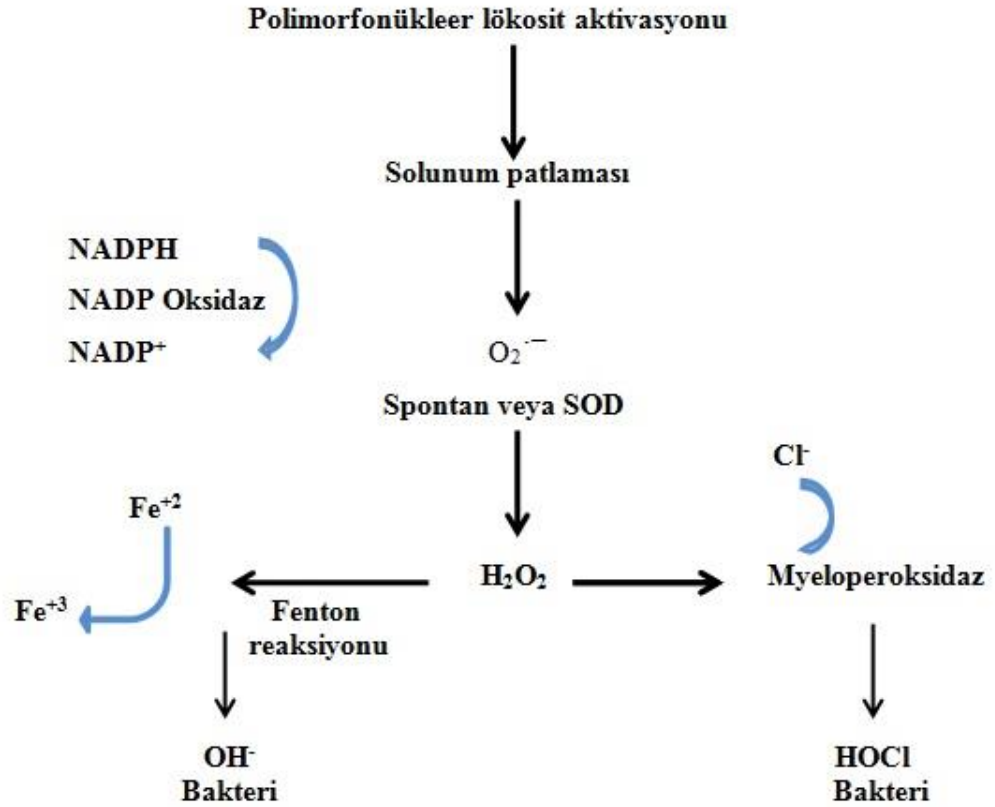
Cerrahi olmayan periodontal tedavi (COPT)'nin amacı patojenik florayı sağlıklı flora haline dönüştürmek, enflame patolojik cebi sağlıklı gingival dokulara çevirmek, derin cebi sığ, sağlıklı sulkusa çevirmek, kök yüzeyine sağlıklı bağ dokunun ve epitelyal ataşmanın bağlanmasını sağlamaktır. Diş yüzeyi temizliği, supragingival ve subgingival diş yüzeylerinden plağın ve diştaşının kaldırılması işlemdir. Kök yüzeyi düzleştirilmesi ise, derin periodontal ceplerdeki yapısı bozulmuş sementi ve sement içine gömülmüş rezidüel diştaşlarını kök yüzeyinden uzaklaştırarak, pürüzsüz, sert ve temiz bir yüzey oluşturmak için yapılan işlemdir (109). Tüm bu temizleme işlemlerinin amacı, sağlıklı bir periodontal ataşman için, biyolojik olarak uygun kök yüzeyinin sağlanmasıdır (110). Pek çok çalışma, bu işlemlerin dental plağı uzaklaştırmada en etkin yol olduğunu göstermiştir (111-113).

2.3. Reaktif Oksijen Türleri



Şekil 2.3. Normal oksijen metabolizması sırasında ROT oluşumu

Reaktif oksijen türleri (ROT) dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla paylaşılmamış elektron taşıyan, birçok fizyolojik ve patolojik süreçte üretilebilen oldukça aktif moleküler yapılardır. Reaktif oksijen türleri normal hücre metabolizmasında oksijen içeren pek çok biyokimyasal indirgenme reaksiyonu sonucunda oluşabilmektedir (114) (Şekil 2.3). Memeliler, hücrelerindeki Adenozin Trifosfat (ATP) üretiminin büyük bir kısmını, mitokondrial elektron transport sisteminde, oksijenin dört elektronunun su oluşturmak üzere indirgenmesiyle elde ederler. Fakat bu süreçte elektronların % 1-3'ü oksijenin suya dönüşüm reaksiyonuna katılmaz ve ara ürün olarak serbest oksijen radikalleri ile ROT oluşumuna neden olur (115).



Şekil 2.4. PMNL aktivasyonu ile ROT üretimi (19)

Reaktif oksijen türleri yaşayan sistemler üzerinde hem zararlı hem de faydalı etki göstermektedir. Reaktif oksijen türleri düşük/orta konsantrasyonlarda faydalı etkilerini zararlı maddelere karşı hücrel cevabın gelişmesi, mitojenik cevap, hücrel haberleşme ve çeşitli reseptör aracılı sinyal yollarını aktive edebilme yeteneği ile gösterir. Mikroorganizmalara karşı savunmada serbest radikal oluşumu normal

fizyolojik bir durumdur. Polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından ROT üretimi primer olarak bakteri öldürülmesine yöneliktir ancak ROT'un ekstraselüler yayılımı çevre dokuların yıkımıyla sonuçlanır (19) (Şekil 2.4). Reaktif oksijen türlerinin en önemli etkisi, OS durumunda hücresel biyomoleküllere zarar vermesidir. Başlıca ROT kaynakları ve oluşum mekanizmaları Tablo 2.3'te gösterilmiştir (116).

Tablo 2.3. Başlıca reaktif oksijen türleri, kaynakları ve oluşumları (19)

ROT	Kaynak
Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$)	$NADPH + 2O_2 \rightarrow NADP^+ + H^+ + 2 O_2^{\cdot-}$
Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	$2 O_2^{\cdot-} + 2H^+ \xrightarrow{SOD} H_2O_2 + O_2$
Hidroksil Radikali (OH^{\cdot})	$O_2^{\cdot-} + H_2O_2 \rightarrow O_2 + OH^- + OH^{\cdot}$ $Fe^{+2} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{+3} + OH^- + OH^{\cdot}$
Hipoklorik Asit ($HOCl$)	$H_2O_2 + Cl^- \xrightarrow{MPO} HOCl + OH^-$
Nitrik oksit (NO^{\cdot}) ve Peroksinitrit ($ONOO^-$)	$L\text{-arginin} + NADPH + O_2 \rightarrow N\text{-hidroksi-L-arginin} + H_2O + NADP^+ + H^+$ $N\text{-hidroksi-L-arginin} + \frac{1}{2} NADPH + O_2 \rightarrow L\text{-sitrulin} + NO^{\cdot} + H_2O$ $NO^{\cdot} + O_2^{\cdot-} \rightarrow ONOO^- + H^+ \rightarrow OH + NO_2$

2.3.1. Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynakları

Reaktif oksijen türleri, normal metabolizmanın yan ürünleri olarak endojen kaynaklı ve çevresel etkenlere maruz kalmanın sonucunda eksojen kaynaklı olabilmektedir (19).

1. Endojen kaynaklar:

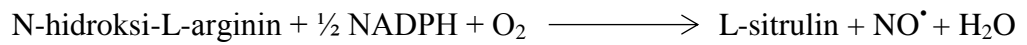
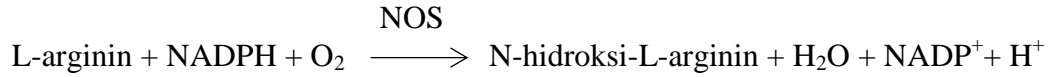
a- Metabolik üretim: Mitokondrideki elektron transport sisteminden elektron sızması sonucu süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) oluşumu

b- Fonksiyonel üretim: Aktive olmuş PMNL'nin solunum patlaması, enzimler, bağ dokusu hücreleri (osteoklastlar ve fibroblastlar) ve epitel hücreleri tarafından $O_2^{\cdot-}$ oluşumu

2. Eksojen kaynaklar: Hava kirliliği, ozon, radyasyon, kimyasallar, ısı, sigara, travma, ultrason, ultraviyole ışınları, enfeksiyon, aşırı egzersiz, ilaçlar, toksinler ve patojenik mikroorganizmalar eksojen kaynaklardır.

2.3.2. Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO[•]), L-Argininden NO sentaz (NOS) enzimleriyle sentez edilir (19).



Nitrik oksit sentazın iki ana formu mevcuttur; konstitütif (cNOS) ve indüklenebilir (iNOS). cNOS enzimleri tip 1 nöronal (nNOS) ve tip 3 endotel kaynaklı (eNOS) olarak ikiye ayrılır ve bu izoformlar kısa süreli düşük seviyeli NO sentezinden sorumluyken tip 2 iNOS uzun süreli yüksek seviyede NO sentezinden sorumludur (117). nNOS ve eNOS enzimleri tarafından üretilen çok düşük konsantrasyondaki NO, nörotransmisyon, kan basıncının düzenlenmesi, savunma mekanizmaları, düz kas gevşemesi ve immün regülasyon gibi çok çeşitli fizyolojik mekanizmalarda önemli oksidatif biyolojik sinyal molekülü olarak görev almaktadır (115). iNOS ise başta fagositik lökositler olmak üzere çeşitli hücrelerde bulunur ve sentezi sitokinler ile bakteriyel toksinler tarafından indüklenir. iNOS aktivitesi yüksek miktarda NO üretimi ile sonuçlanırken, NO'nun enflamasyondaki aktivitesinin temelini oluşturduğu düşünülmektedir. iNOS tarafından üretilen NO'nun periodontal hastalığıdaki kemik yıkımıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (118).

Fizyolojik konsantrasyonda üretilen NO esas olarak oksihemoglobin tarafından nitrata (NO₃⁻) oksitlenir ve aktivitesi sonlandırılır. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, NO'yu ortamdaki temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur (119).

İltihabi olaylarda tetiklenen oksidatif patlama sırasında bağışıklık sistemi hücreleri hem süperoksit anyonu hem de NO oluştururlar. Nitrik oksit, yüksek derecede reaktif bir radikal olan ve şiddetli doku hasarına neden olabilen peroksinitriti (ONOO⁻) üretmek üzere süperoksit radikaliyle reaksiyona girer. ONOO⁻ anyonu çok güçlü bir

okside edici ajandır ve DNA parçalanmasına, lipit oksidasyonuna ve protein hasarına neden olmaktadır (115).



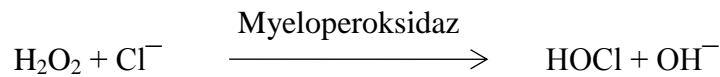
Peroksinitrit, nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) oluşturmak üzere metabolize edilir. Ayrıca, peroksinitritlerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır ve azot dioksit (NO_2^{\cdot}), hidroksil radikali (OH^-) ve nitronyum iyonu (NO_2^+) gibi daha başka toksik ürünlere dönüşürler.

Nitrik oksit savunma sistemi ve homeostazda rol almasına rağmen aynı zamanda aşırı üretimi zararlı olarak bilinmektedir ve enflamasyon patogeneğinde etkilidir (117). Nitrik oksit sitotoksik veya sitostatik olayları doğrudan IL-6, TNF- α ve interferon-gamma gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınmasını uyarak gerçekleştirmektedir ve proenflamatuvar sitokinler aynı zamanda kemik hücrelerinde NO üretimini uyarmaktadırlar. Nitrik oksitin hem koruyucu bir molekül olarak görev yaptığı hem de toksik bir molekül olarak sınıflandırılabilmesi görülmüştür. Vücutta oluşan iltihabi durumlarda NO lökosit ve makrofajlar tarafından çok yüksek düzeylerde salınmakta ve bu durum hücre ölümüne veya şiddetli hücre zararına neden olmaktadır (117).

Nitrik oksitin saniyeler içinde şiddetli ve hızlı bir şekilde biyolojik ortamlarda etkileşime girmesi, vücut sıvılarında NO miktarının doğrudan ölçülebilmesini imkansız kılmaktadır (120). Sulu sistemlerde ve hava-sıvı arayüz ortamlarda NO radikali yüksek reaktivliğinden dolayı hemen nitrit ve nitrat ürünlerine dönüşür. Bu nedenle NO'nun son ürünleri olan nitrit (NO_2) ve nitrat (NO_3) seviyelerinin ölçülmesinin daha kolay ve güvenilir olduğu, NO tayininde uygun bir yöntem olacağı bildirilmiştir (19, 121).

2.3.3. Myeloperoksidaz

Myeloperoksidaz (MPO), memeli nötrofillerinin azurofilik granüllerinde ve genç mononükleer fagositlerde yer alan, fagosite edilmiş bakterilerin öldürülmesinde rol oynayan önemli bir enzimdir. Bu enzim hidrojen peroksiti substrat olarak kullanarak bir başka ROT olan hipoklorik asiti üretmektedir (19).



Myeloperoksidaz sistemi ile üretilen HOCl'in PMNL granüllerindeki inaktif formdaki kollajenaz ve jelatinazı aktive edebildiği ve bu yolla doku yıkımına katıldığı ileri sürülmektedir. Myeloperoksidaz sisteminin doku yıkımında önemli rolleri olan preteolitik enzimlere karşı plazma ve hücre dışı sıvıda yüksek düzeylerde bulunan proteaz inhibitörlerine karşı da yıkıcı etkisi söz konusudur. α 1-antiproteaz, α 2-makroglobulin ve sekretuar lökoproteaz inhibitörleri gibi önemli antiproteazlar da lokal olarak MPO sistemi ile inaktive edilirler. Böylece proteazların gerçekleştirdiği yıkım artar. Hücresel düzeyde meydana getirilen etki, hücre membranının zarar görmesi şeklindedir (122). Bu sonuçlar, PMNL'lerin değişik şekillerde periodontal yıkımda rol aldıklarını göstermektedir.

Hastalıklı bölgelerde MPO seviyesinin yükselmiş olması doku içine nötrofil infiltrasyonunu gösteren bir belirteçken, MPO varlığı kaçınılmaz olarak HOCl ve diğer ROS'un lokal olarak üretildiğini ve bu bölgelerde potansiyel oksidatif yük ve doku hasarının arttığını göstermektedir (19).

2.4. Oksidatif Stres ve Hücresel Hasar

Serbest radikallerin potansiyel biyolojik hasar oluşturabilecek zararlı etkilerine OS denilmektedir. Tüm canlı organizmalarda, ROS'un zararlı etkilerine karşı koruyucu antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir (123). Normal fizyolojide, ROS aktivitesi ile antioksidan savunma kapasitesi arasında dinamik bir denge vardır. Antioksidan savunmadaki azalma ve/veya ROS üretim veya aktivitesindeki değişimlere bağlı olarak bir dengesizlik oluştuğunda OS meydana gelmekte ve bunun sonucunda ROS hücrelerin önemli bileşenlerine zarar verebilmektedir (124). Fazla miktardaki ROS hücresel lipid, protein ve DNA'ya zarar vererek normal fonksiyonlarını inhibe eder. Bu nedenle ROS'un pek çok hastalık ve yaşlılık patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (125).

Reaktif oksijen türleri farklı mekanizmalarla doku hasarına neden olurlar:

- Lipid peroksidasyonu (lipoksijenaz ve sikloksijenazın aktivasyonu yoluyla)
- DNA hasarı (hidroksilasyonlar ve zincir kırılması)
- Protein hasarı
- Önemli enzimlerin oksidasyonu

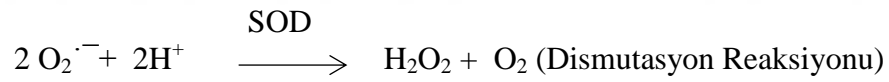
- Makrofaj ve monositler yoluyla proenflamatuar sitokin salınımının stimülasyonu.

2.4.1. Antioksidanlar

Serbest radikallerin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması bulunmaktadır (126). Serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran bu maddeler “antioksidan” maddeler olarak bilinirler ve hedef moleküldeki oksidan hasarı engeller veya geciktirirler. Bilinen başlıca antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz, peroksidaz gibi enzimler ile folik asit, A, C, E vitamini gibi enzimatik olmayan antioksidanlardır (126, 127).

2.4.2. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutaz; süperoksit radikalının daha az reaktif hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü (dismutasyonunu) katalizleyen antioksidan enzimdir (124, 127, 128).



Dismutasyon reaksiyonu, kendiliğinden de meydana gelebilmekte, ancak SOD ile katalizlendiğinde reaksiyon hızı 4000 kat artmaktadır. Bu reaksiyon “OS’a karşı ilk savunma” olarak da adlandırılmaktadır. Bunun nedeni, süperoksitin zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısı olmasıdır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Aynı zamanda SOD, lipid peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. Süperoksit dismutaz aktivitesi, yüksek O₂ kullanımı olan dokularda, özellikle eritrositlerde fazladır. Süperoksit dismutazın ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür (127). Süperoksit dismutaz, fagosite edilmiş bakterilerin intraselüler öldürülmelerinde de rol oynamaktadır. Bu nedenle SOD granülosit fonksiyonu için çok önemlidir. Lenfositlerde de SOD fazla miktarda bulunmaktadır (129). Süperoksit dismutaz aynı zamanda, periodontal ligamente de lokalize olmakta ve gingival fibroblastlarda süperoksit salınımına karşı önemli bir defans mekanizması sergilemektedir (130).

2.4.3. Total Oksidan Seviye

Total Oksidan Seviye (TOS) ölçümü, farklı oksidan moleküllerin oksidatif etkinliklerinin yanı sıra bu moleküllerin birbirleriyle olası etkileşimleri sonucu ortaya çıkan tüm oksidatif etkiyi yansıtan pratik, güvenilir ve güncel bir biyokimyasal analizdir (131).

2.4.4. Total Antioksidan Seviye

Total antioksidan seviye (TAS), henüz keşfedilmemiş antioksidanlar da dahil, incelenen biyolojik örneklerdeki antioksidanların tümünün toplam etkisini yansıtan, antioksidan durumu değerlendirmeye imkan veren güvenilir ve güncel bir parametredir. Antioksidan türlerinin tek tek araştırılmasına göre daha pratik, ucuz ve daha az zaman alıcıdır (132).

Plazmada antioksidanlar birbiri ile etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjist olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki yaparak total antioksidan kapasiteyi oluşturur. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Total antioksidan seviye çeşitli antioksidanlar arasındaki olası sinerjistik veya antagonistik etkileşimleri de yansıtmaktadır (133).

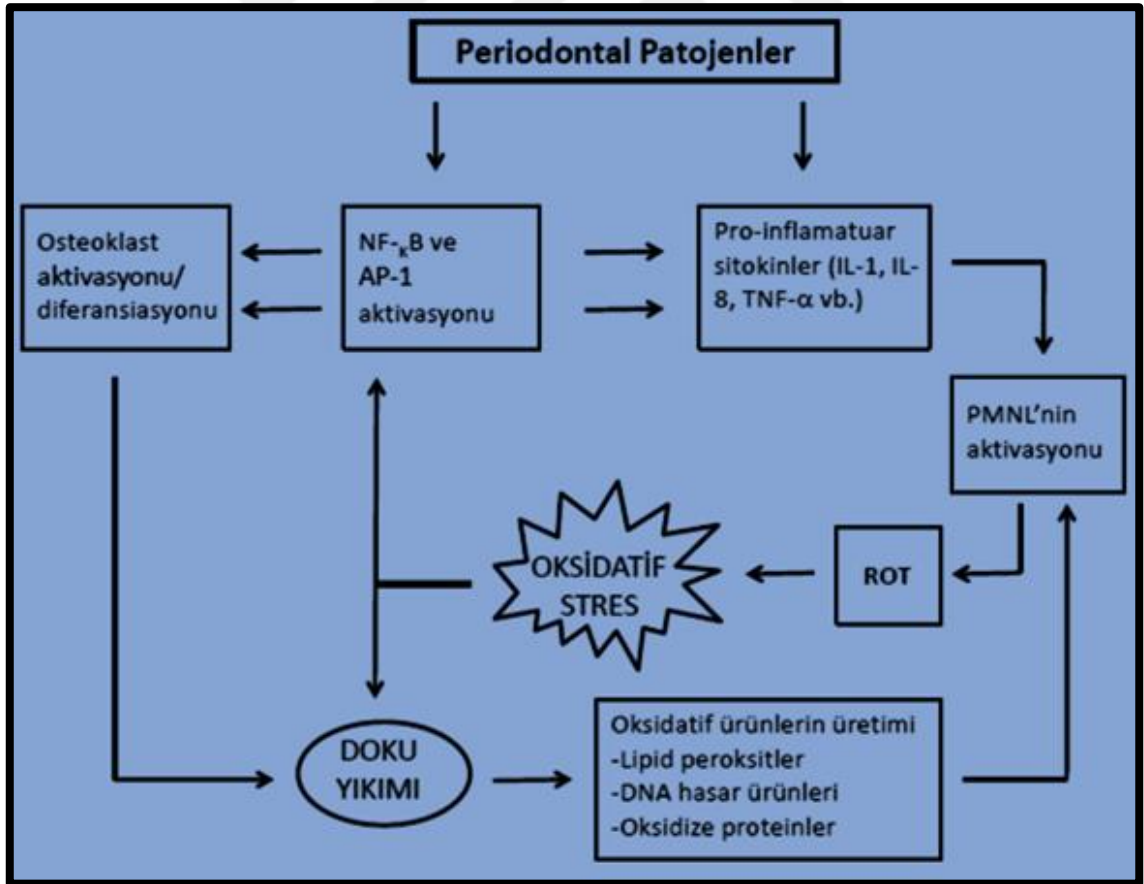
2.4.5. Periodontal Doku Yıkımında Oksidatif Stresin Rolü

Periodontal hastalıklar patojenik bakteri ve konakçı immün cevabı arasındaki kompleks etkileşimler sonucu doku zararı ve kaybına neden olan enflamatuvar hastalıklardır. Konak-mikroorganizma etkileşimi sonucunda başta nötrofiller olmak üzere konak savunma hücrelerinden büyük miktarlarda ROT salgılandığı gösterilmiştir (19, 21). ROT, patojenik bakteriler üzerinde antimikrobiyal etkiye sahip olmakla birlikte, konak doku üzerinde de hasar oluşturuca etkiye sahiptir (20). Sonuç olarak; ROT ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelen OS'un periodontal doku hasarında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (19). Periodontal patojenlerin varlığında OS'a bağlı gelişen doku yıkımı Şekil 2.5'te gösterilmiştir.

Periodontal hastalık sırasında dişeti bağ dokusu, cep epiteli ve cep içerisindeki baskın hücre tipi nötrofiller olup bakterilere karşı ilk savunma hattını oluşturmaktadır

(116, 134). Patojenik bakteri ile nötrofiller arasındaki etkileşim, fagositoz ile sonuçlanan bir seri kompleks biyokimyasal olayı aktive etmektedir (134). Nötrofiller ve monositler, birbirleriyle ortaklaşa çalışan oksijene bağımlı olmayan (enzimatik) ve oksijene bağımlı (enzimatik olmayan) mekanizmalarla antibakteriyel etkinlik göstermektedir (135).

Periodontal hastalıklar sırasındaki lokal ROT üretiminin çok büyük bir kısmı nötrofiller ve monositler tarafından gerçekleştirilmektedir (19, 21, 115). Yapılan çalışmalarda dişeti bağ dokusundaki fibroblastlar, osteoklastlar ve dişeti epitel hücrelerinin de lokal ROT üretimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (19). Süperoksit ve hidrojen peroksit gibi ROT'un osteoklastları aktive ederek ve osteoklast oluşumunu hızlandırarak kemik yıkımında rol oynayabileceği düşünülmektedir (21). Ayrıca osteoklastların, kemik rezorpsiyonuna komşu yüzeylerde ROT ürettiklerini ve dolayısıyla ROT'un kemik rezorpsiyonunda direkt bir etkisinin olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur (136, 137).



Şekil 2.5. Periodontal doku yaralanmasında OS'un rolü (19).

Hastalıklı periodontal dokulardaki OS artışı, lipit peroksidasyonu sonucu hücrelerin yapı ve fonksiyonlarının bozulmasına; DNA, protein ve karbonhidrat yapılarında da çeşitli hasarlara neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda periodontitisli bireylerin serum, DOS, tükürük ve dişeti dokusu örneklerinde lipit peroksidasyonunun arttığı ve bu artışın periodontal yıkım şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur (123, 138, 139).

Reaktif oksijen türleri üretimi ve OS çeşitli protein yapıları ve ekstraselüler matriks bileşenlerinde de hasarlar oluşturabilmektedir. Oksidatif hasara bağlı olarak Tip 1 kollajende fragmantasyon, polimerizasyon ve çeşitli oksidatif modifikasyonlar meydana geldiği ve bu yapısal değişikliklerin molekülün proteolize olan yatkınlığını artırdığı düşünülmektedir (140). Özellikle hidroksil radikalının glikozaminoglikanları çeşitli derecelerde depolimerize ettiği ve modifikasyona uğrattığı, hidrojen peroksidin fibroblastlar için sitotoksik olduğu gösterilmiştir (141, 142). Ayrıca ROT oluşturan oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları ve OS, periodontal hastalık patogenezinde önemli rolü olan, proenflamatuvar sitokinlerin salınımını uyaran NF- κ B ve aktivatör protein-1 (AP-1) gibi transkripsiyon faktörlerini aktive edebilmektedir. Aktive olmuş bu faktörler doku remodelinginde, hücresel proliferasyonda, apoptoziste ve doku tamirinde rol alan genlerin transkripsiyonunu düzenlemektedir (143).

2.5. Obezite ve Oksidatif Stres İlişkisi

Oksidatif stresin obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalık, ateroskleroz gibi pek çok hastalığın patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (144, 145). Obezite düşük seviyeli kronik bir enflamatuvar cevapla karakterizedir ve bireysel metabolizmada değişikliklere neden olmaktadır. Bu durum ROT üretiminde ve buna bağlı olarak lipit peroksidasyonunda artışa neden olmaktadır (22). Yağ dokusundaki adipositler ve çevrelerindeki bağ dokusundan salınan adipokinlerin vücutta kronik enflamasyon ve artmış OS'a yol açacak sinyalleri tetiklediği gösterilmiştir (146). Obez bireylerde yapılan çalışmalarda OS ve enflamasyon düzeylerinin arttığı gösterilmiş, bunların insülin direnci, tip 2 diyabet gelişimi, endotelial disfonksiyon, erken kardiyovasküler hastalık gelişmesinde önemli olduğu vurgulanmıştır (147, 148). Yüksek VKİ ile OS'taki artış (22, 24) ve antioksidan kapasitedeki azalma (25) arasındaki ilişki nedeniyle obezite OS artışı açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (22).

2.5.1. Obezitede Oksidatif Stresin Artma Mekanizmaları

1. Yağ dokusu: Obezitedeki aşırı yağ dokusu varlığı başlı başına OS'u artırıcı bir etkidir. Vücutta yağ dokusu artışı sonucu adiposit ve preadipositlerden enflamatuvar sitokinlerin salınımı artar. Bu sitokinler monosit ve makrofajlardan reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin sentezi için potansiyel bir indükleyicidir. Ayrıca yağ dokusunda makrofajların artışı NADPH oksidaz aktivitesinde artışa ve bunun sonucunda serbest radikal üretimi ile OS'ta artışa neden olur (149).

2. Aşırı yağ birikiminin meydana getirdiği hücrel hasar: Aşırı yağ birikiminin meydana getirdiği basınç adipositler ve preadipositlerde hücrel hasara neden olabilmektedir. Bu hasar sonucu TNF- α gibi sitokinlerin üretiminde artış yağ dokusundaki ROT üretimi ve lipit peroksidasyonunu artırır.

3. Aşırı oksijen tüketimi: Obez bireylerde vücut hacminin artması kardiyak yükü artırarak tüketilen oksijen miktarını da artırır. Aşırı oksijen tüketimi sonucunda mitokondriyal yük artarak süperoksit, hidroksil radikali ve H₂O₂ gibi ROT'ta artış görülür (146).

4. Diyet şekli: Diyetle aşırı yağ alımının adiposit fonksiyonlarını etkileyebileceği ve OS'u tetiklediği düşünülmektedir (150).

Obez bireylerde SOD ve GSH-Px aktivitesinin düşük olduğu, total antioksidan kapasitenin azaldığı saptanmıştır (25). Hastaların diyet ve egzersiz tedavisi ile vücut ağırlığının ve yağ dokusunun azalması sonucu total OS'un azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (151).

Günümüzde hem obezite-OS hem de periodontitis-OS ilişkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar OS'un obezitenin yanısıra periodontitisle de ilişkili olduğunu göstermektedir (26). Bununla birlikte literatürde hem obezitenin hem de KP'nin patogenezinde önemli role sahip olan OS'un bu iki hastalık arasındaki çift yönlü ilişkideki durumu araştırılmamıştır. Mevcut çalışmalar KP'nin serum OS seviyesini artırarak (27) obezitenin sebep olduğu sistemik enflamasyonun şiddetini artırabileceğini destekleyen kanıtlar sunarken, obezitenin de periodontal dokulardaki OS'u artırarak (28, 29) daha fazla doku yıkımına sebep olabileceğinin ipuçlarını vermektedir. Fakat bu bahsedilen ilişkiler günümüzde ancak

dolaylı sonuçlara dayandırılabilir. Literatürde obez KP'li hastalarda OS'un rolünü araştıran herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amaçları;

1. Obez ve obez olmayan KP'li bireylerde serum ve DOS'taki adipokin ve OS belirteçleri seviyelerinin incelenmesi,

2. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin obez ve obez olmayan bireylerde klinik periodontal duruma etkisinin incelenmesi,

3. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin obez ve obez olmayan bireylerde serum ve DOS'taki adipokin ve OS belirteçleri seviyeleri üzerine etkisinin incelenmesidir.



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Grupları

Çalışmaya obez KP'li 23 birey ve obez olmayan KP'li 20 birey olmak üzere toplam 43 birey dahil edildi. Obez bireyler Temmuz 2014 ile Şubat 2015 arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji Anabilim Dalına başvuran obez tanısı konmuş, araştırmaya katılmayı kabul eden bireyler arasından seçildi. Obez olmayan bireyler de İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalına periodontal problemleri için başvuran ve araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar arasından seçildi. Çalışmaya alınan bu bireylerin benzer sosyodemografik özelliklere sahip olmasına özen gösterildi.

Çalışma başlangıcında Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na başvurulup 2014/40 nolu etik kurul onayı alındı. Tüm bireylere aydınlatılmış onam formu kapsamında çalışmanın içeriği ve yapılacak işlemler hakkında bilgi verilip onayları alındı.

Çalışmaya dahil edilen bireylerde aranılan kriterler;

- VKİ ≥ 30 olması (Obez grup için) (1)
- VKİ ≤ 25 olması (Sağlıklı grup için) (1)
- Generalize KP mevcudiyeti (152)
- Herhangi bir ilaç kullanmıyor olması
- Üst çenede üçüncü molarlar hariç, en az dört dişte (klinik ataşman kaybı >4 mm olması) 4-7 mm arasında cep derinliğine sahip bölgenin olması
- 35-65 yaş arasında olmak
- Ağız içerisinde en az 20 dişin mevcudiyeti
- DOS alınan dişlerde periodontal hastalık için predispozan faktörlerin (çürük, dolgu, kron vb.) olmaması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- Diyabet varlığı
- Sigara kullanımı
- Son 1 yıl içerisinde periodontal tedavi yaptırmak

- Son 6 ay içerisinde herhangi bir antienflamatuvar, antibiyotik, antioksidan veya kortikosteroid tedavisi görmek
- Hamilelik ve emzirme döneminde olmak.

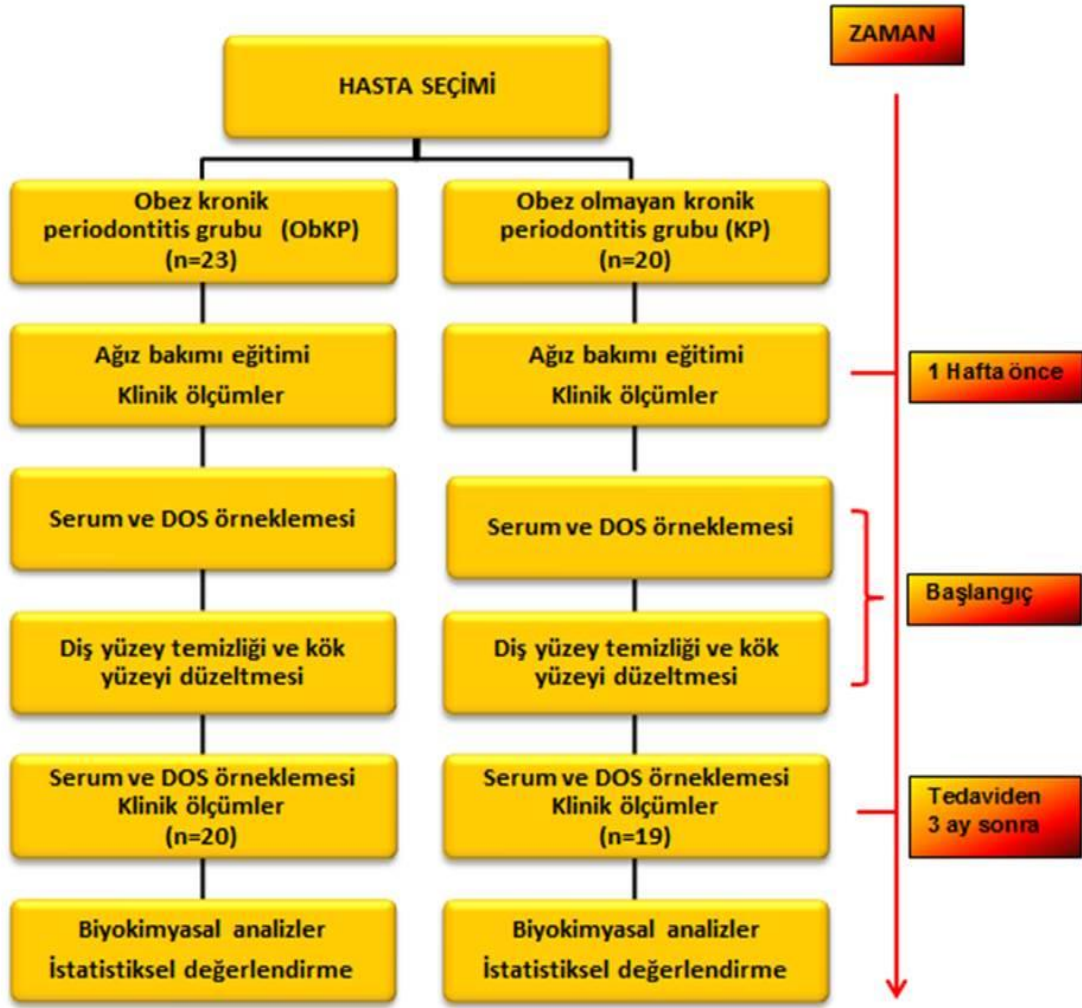
Çalışmamızda obezite tanısı DSÖ'nün VKİ ve BÇ ölçütleri dikkate alınarak konuldu. VKİ genel obeziteyi, BÇ ise abdominal obeziteyi değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. VKİ değeri 30 kg/m^2 'den fazla ve BÇ değeri ise kadınlar için 88 cm, erkekler için ise 102 cm'den büyük olan bireyler obez olarak değerlendirildi (1). Katılımcıların VKİ değerleri, boy ve ağırlıkları bir baskül yardımıyla belirlenerek hesaplandı. BÇ ölçümleri ise bir mezura ile yapıldı.

Çalışma grupları oluşturulurken diyabetli bireyleri çalışma dışı tutmak amacıyla tüm hastaların açlık kan şekeri (AKŞ), oral glikoz tolerans testi (OGGT) ve HbA_{1c} değerlerinin Amerikan Diyabet Birliği'nin (ADA) kriterlerine (AKŞ < 126 mg/dL, OGGT < 200 mg/dl ve HbA_{1c} < % 6,5) uygunluğu şartı arandı (153). Bireylerin çalışma boyunca kendi diyetlerinde herhangi bir değişiklik yapmamaları tavsiye edildi.

3.2. Çalışma Protokolü

Bu çalışma tek merkezli, kontrollü, full-mouth, 3 aylık klinik bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmanın tasarımı Şekil 3.1'de verilmiştir. Çalışma protokolü gereği yukarıdaki kriterlere göre seçilen bireyler klinik ve radyografik incelemeler sonucu 2 gruba ayrıldı:

1. Grup; Obez KP'li (ObKP) bireyler (yaş ortalaması $47,52 \pm 6,36$ olan 14 kadın, 9 erkek toplam 23 birey)
2. Grup; Obez olmayan KP'li (KP) bireyler (yaş ortalaması $44,80 \pm 7,52$ olan 8 kadın, 12 erkek toplam 20 birey)



Şekil 3.1. Çalışmanın tasarımı ve zamana göre akış grafiği

3.3. Hasta Sayısının Belirlenmesi

Daha önce yapılan bir çalışmada (154) tedavi öncesi ve sonrası serum kolesterol seviyesindeki değişim temel alınarak, çalışmamızda % 80 güç elde etmek için her grupta en az 16 hasta olması gerektiği belirlenmiştir ($\alpha = 0.05$). Çalışma süresince olabilecek hasta kayıpları nedeniyle obez gruba 23, obez olmayan gruba da 20 hasta dahil edildi. Çalışma sırasında obez grupta 3, obez olmayan grupta ise 1 hasta 3. ay kontrollerine gelmediği için ObKP grubunda 20, KP grubunda ise 19 hasta ile çalışma tamamlanmıştır.

3.4. Ağız Bakımı Eğitimi

Hastaların tümüne tedaviden 1 hafta önce modifiye Bass tekniği ile diş fırçalama yöntemi, diş ipi ve ara yüz fırçası kullanımı model üzerinde anlatıldı. Çalışma süresince hastaların ağız bakım yöntemlerini doğru uygulayıp uygulamadıkları kontrol edilerek gerekli uyarılar yapıldı, yanlış uygulamalar düzeltildi.

3.5. Klinik Periodontal Değerlendirme

Araştırma kapsamına alınan gönüllü hastaların periodontal durumlarını saptamak amacıyla tedaviden önce ve tedaviden 3 ay sonra olmak üzere klinik ölçümleri [plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondalama derinliği (SD), klinik ataşman seviyesi (KAS) ölçümleri] yapıldı. Klinik ölçümlerin tümü tek bir araştırmacı tarafından Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Klinik indeks skorları aşağıdaki gibi değerlendirildi:

3.5.1. Plak İndeksi

Plak indeksinin skorlanması (155):

0: Diş yüzeyinin dişeti bölgesinde hiç bakteri plağı yok.

1: Serbest dişeti kenarında ve komşu diş yüzeyinde gözle görülemeyen, sadece sond ucunun gingival sulkusta gezdirilmesi ile fark edilebilen plak varlığı.

2: Gözle görülür tarzda dişeti kenarında ve diş yüzeyinde orta dereceli plak varlığı.

3: Dişetinde ve diş yüzeyinde yoğun yumuşak birikintilerin mevcudiyeti, dişeti oluşu ve interdental bölge plak ile kaplıdır.

Her bir dişe ait Pİ değerleri toplamı mevcut diş sayısına bölünerek her birey için ortalama Pİ değerleri belirlendi.

3.5.2. Gingival İndeks

Gingival indeksin skorlanması (156):

0: Sağlıklı dişeti.

1: Hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödemle karakterize dişeti, sondalamada kanama yok.

2: Orta dereceli iltihap, dişeti parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondalamada kanama mevcuttur.

3: Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem vardır. Ülserasyonlar ve kendiliğinden başlayan kanamaya eğilim mevcuttur.

Her bir dişe ait Gİ değerleri toplanarak diş sayısına bölündü ve her birey için ortalama Gİ değerleri hesaplandı.

3.5.3. Sondalama Derinliği

Periodontal sond basınç uygulanmadan dişlerin uzun eksenine paralel olarak konumlandırılarak, marjinal dişeti kenarından periodontal cep tabanına olan mesafenin ölçümü mm cinsinden kaydedildi.

3.5.4. Klinik Ataşman Seviyesi

Mine-sement sınırı ile periodontal cep tabanı arasındaki mesafe ölçülerek saptandı. Ölçümler mm cinsinden kaydedildi.

Sondalama derinliği ve KAS ölçümleri her dişte meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziolingual, midlingual ve distolingual olmak üzere altı noktadan yapıldı. Kaydedilen değerlerin toplamı toplam bölge sayısına bölünerek o birey için ortalama SD ve KAS değerleri hesaplandı.

3.6. Radyografik Değerlendirme

Tüm bireylerden klinik periodontal muayeneyi takiben ortopantomograf radyograflar alındı.

3.7. Metabolik Veriler

Çalışmaya dahil edilen obez bireylerin metabolik değerlendirilmeleri İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji ve Metabolik Hastalıklar Polikliniği'ndeki rutin kontroller sırasında elde edilen verilerle yapılmıştır. Başlangıç kan örnekleri periodontal tedaviden 1-2 hafta önce, 3. aydaki örnekler ağız içi

muayenelerin yapıldığı günün ertesi günü alınmıştır. Değerlendirilen parametreler açlık kan şekeri, lipit profili (TG, HDL, LDL ve total kolesterol) ve HbA_{1c} dir. Tüm laboratuvar analizleri İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı. Açlık kan şekeri ve lipit profili (TG, HDL, LDL, total kolesterol) Olympus AU 2700 (10.07.2001/RF.01-0006) biyokimya cihazıyla, HbA_{1c} ölçümü ise Trinity Biotech (model: Primer Hb 9210) cihazıyla yapıldı.

3.8. Biyokimyasal Çalışmalar İçin Örneklerin Alınması

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden biyokimyasal analizlerin yapılması amacıyla serum ve DOS örnekleri alındı.

3.8.1. Serum Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden başlangıçta ve periodontal tedaviden 3 ay sonra biyokimyasal analizlerin yapılması amacıyla serum örnekleri alındı. Örnekleme işlemi, sabah erken saatte ve aç karnına yapıldı. Standardizasyon amacı ile kan örnekleri antekübital fossadan ve hastalar oturur pozisyonda iken alındı, 30 dk oda sıcaklığında dinlendirilen örnekler santrifüj edilerek (4 °C'de 3500 devir/dk hızda 7 dk süre ile) serum örnekleri elde edildi (Şekil 3.2). Örnekler Eppendorf tüplere aktarılarak çalışma gününe kadar dondurucuda (-80 °C'de) saklandı.



Şekil 3.2. Serum örneklerinin elde edilmesi

3.8.2. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması

Dişeti oluğu sıvısı örnekleri serum örneklerinin alınmasını takiben aynı seansta, her hastadan üst çene sağ ve sol yarım çenelerde, cep derinliği 4-7 mm arasındaki en

derin cep bölgesinden alındı. Tüm DOS örnekleme işlemleri saat 08.00-10.00 arasındaki zaman diliminde gerçekleştirildi. Dişeti oluğu sıvısı örnekleri aşağıdaki protokole göre alınmıştır:

1. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan başlangıç seansında ve COPT'yi takiben 3. ayda DOS örnekleri alınmıştır.

2. Dişeti oluğu sıvısı örnekleri her bir hasta için daha önceden belirlenmiş, cep derinliği 4-7 mm arasındaki en derin cep bölgesinden, üst çenedeki (kontaminasyon riskinin en aza indirilebilmesi için) toplam 4 diş bölgesinden toplandı. Standardizasyon için her iki seansta aynı bölgelerden DOS örnekleri alındı.

3. Supragingival plak herhangi bir travma yaratmadan steril küretlerle uzaklaştırıldı.

4. Örnek alınacak dişler steril pamuk tamponlar ve salya emici ile izole edilip hava spreyi ile kurutuldu.

5. Dişeti oluğu sıvısının toplanmasında, boyutları ve emiciliği standart olup Periotron 8000® (Oraflow Inc., Plainview, N.Y. ABD) cihazlarında kullanılmak üzere üretilmiş 2x14 mm ebatlarındaki kağıt şeritlerden (Periopaper®, Proflow Inc, New York, USA) yararlanıldı.

6. Kağıt şeritler Rudin ve ark. (169)'nın tarif ettiği yöntemle göre cep içerisinde 1 mm ilerletilerek 30 saniye bekletildi. Kan ve salya bulaşan stripler çalışmaya dahil edilmedi. Her bölgedeki DOS örnekleme iki kez yapıldı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Dişeti oluğu sıvısı örneklerinin alınması

7. Paper striplerdeki DOS miktarı, daha önceden hacmi bilinen saf su ile kalibre edilmiş Periotron 8000®'e aktarılarak, hacmi μl cinsinden ölçüldü (Şekil 3.4). Buharlaştırma riskinin önlenmesi için kağıt şeritlerin hacim ölçümü hemen yapıldı.



Şekil 3.4. Dişeti oluğu sıvısı miktarı ölçümü

8. Her hacim ölçümünden sonra cihazın kutupları oluşabilecek sıvı kontaminasyonunu önlemek amacıyla steril, kuru gazlı bezle silindi. Her beş hastadan sonra periotron daha önceden hacmi bilinen saf su kullanılarak kalibre edildi.

9. Her hastanın 4 bölgesinden alınan ölçümü yapılmış olan kağıt stripler 200 μl fosfat tampon (Phosphate Buffer Saline; PBS, $\text{pH} = 7.4$) içeren Eppendorf tüpler içerisine konularak oda sıcaklığında 30 saniye vortekslendi, hücresel elemanları ve plağı uzaklaştırmak için 3000 g' de 5 dakika santrifüj edildi.

10. Örnekler ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) analizleri yapılana kadar -80°C 'de saklandı.

3.9. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi

Her iki gruptaki tüm hastalara DYT ve KYD işlemlerinden oluşan başlangıç periodontal tedavi 24 saat içinde uygulandı. DYT ve KYD işlemleri ultrasonik cihazlar

(Electro Medical Systems SA, Nyon, Switzerland) ve Gracey küretler (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Anguldurva ucuna kıl fırça takılıp patla dişlere polisaj yapıldı.

3.10. Laboratuvar Çalışmaları

Laboratuvar çalışmalarının tümü İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Alınan serum ve DOS örneklerindeki TNF- α , leptin, adiponektin, rezistin, MPO, NO, SOD, TAS ve TOS miktarlarının tayini ELISA yöntemiyle ticari ELISA kitleri kullanılarak yapıldı. Tüm analizler üretici firmanın kullanım talimatları doğrultusunda insan rekombinant standartlarına göre gerçekleştirildi.

Ölçüm öncesi tüm reaktif ve örnekler oda ısısına getirildi (18-25 °C), 3000 g' de, 4 °C'de 15 dakika ve 2 kere santrifüj edildi.

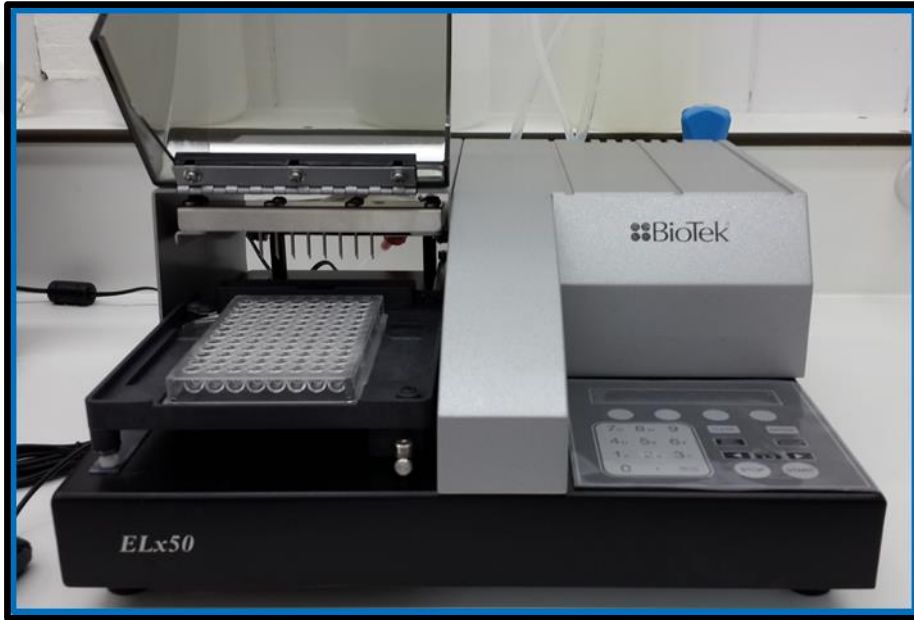
3.10.1. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum TNF- α Düzeylerinin Belirlenmesi

Dişeti oluğu sıvısı ve serum TNF- α seviyelerinin belirlenebilmesi için insan TNF- α ELISA kiti (Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, MN.) kullanıldı (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Tümör nekroz faktör- α ELISA kiti

- Standartlar, seri dilüsyonlarla konsantrasyonları 0 pg/ml, 15.6 pg/ml, 31.2 pg/ml, 62.5 pg/ml, 125 pg/ml, 250 pg/ml, 500 pg/ml, 1000 pg/ml olacak şekilde hazırlandı.
- Tüm kuyucuklara 50 µl Assay Diluent RD1F (inkübasyon bufferı) koyulduktan sonra 200 µl standart, serum ve DOS örnekleri ilave edildi.
- Kuyucukların üzeri kapatılarak 2 saat süresince oda sıcaklığında inkübe edildi.
- Kuyucuklardaki solüsyonlar aspire edilerek dörder kez 400 µl yıkama solüsyonuyla yıkandı ve kurutuldu (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Kuyucuklardaki solüsyonların yıkanması

- Tüm kuyucuklara 200 µl TNF- α Conjugate eklendi ve üzeri kapatılarak 2 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.
- Kuyucuklar benzer şekilde tekrar dörder kez yıkandı, kurutuldu ve 200 µl substrat solüsyonu koyuldu.
- Karanlıkta, oda sıcaklığında 20 dakikalık inkübasyon süresi sonrası tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklendi ve reaksiyon durduruldu.

- 30 dakika içinde 450 nm'de BIO-TEK ELx800 marka ELISA cihazı kullanılarak kuyucukların absorbands ölçümleri yapıldı (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Kuyucukların absorbands ölçümlerinin yapılması

3.10.2. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum Leptin Düzeylerinin Belirlenmesi

Dişeti oluğu sıvısı ve serum leptin seviyelerinin belirlenebilmesi için insan leptin ELISA kiti (Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, MN.) kullanıldı.

- Standartlar, seri dilüsyonlarla konsantrasyonları 0 pg/ml, 15.6 pg/ml, 31.3 pg/ml, 62.5 pg/ml, 125 pg/ml, 250 pg/ml, 500 pg/ml, 1000 pg/ml olacak şekilde hazırlandı.

- Tüm kuyucuklara 100 µl Assay Diluent RD1-19 koyulduktan sonra standartlar ve 100 kat dilue edilmiş serum ve DOS örneklerinden 100 µl ilave edildi.

- Kuyucukların üzeri kapatılarak 2 saat süresince oda sıcaklığında inkübe edildi.

- Kuyucuklardaki solüsyonlar aspire edilerek dörder kez 400 µl yıkama solüsyonuyla yıkandı ve kurutuldu.

- Tüm kuyucuklara 200 µl Leptin Conjugate eklendi ve üzeri kapatılarak 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.

- Kuyucuklar benzer şekilde tekrar dörder kez yıkandı, kurutuldu ve 200 µl substrat solüsyonu koyuldu.

- Karanlıkta, oda sıcaklığında 30 dakikalık inkübasyon süresi sonrası tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklendi ve reaksiyon durduruldu.

- 30 dakika içinde 450 nm’de BİO-TEK ELx800 marka ELISA cihazı kullanılarak kuyucukların absorbans ölçümleri yapıldı.

3.10.3. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum Adiponektin Düzeylerinin Belirlenmesi

Dişeti oluğu sıvısı ve serum adiponektin seviyelerinin belirlenebilmesi için insan Adiponektin ELISA kiti (Human Acrp30 ELISA Kit, RayBio®, Norcross, GA.) kullanıldı.

- Tüm reaktif ve örnekler çalışma öncesi oda sıcaklığına getirildi.

- Standartlar, seri dilüsyonlarla konsantrasyonları 0 pg/ml, 24.69 pg/ml, 74.07 pg/ml, 222.2 pg/ml, 666.7 pg/ml, 2000 pg/ml, 6000 pg/ml, 18000 pg/ml olacak şekilde hazırlandı.

- Tüm kuyucuklara standart ile 30000 kat dilue edilmiş serum ve DOS örneklerinden 100 µl konulup kuyucukların üzeri kapatılarak 2,5 saat süresince oda sıcaklığında hafif çalkalanarak inkübe edildi.

- Kuyucuklardaki solüsyonlar aspire edilerek dörder kez 300 µl yıkama solüsyonuyla yıkandı ve kurutuldu.

- Kuyucuklara 100 µl biyotinlenmiş antikor eklenip 1 saat oda sıcaklığında hafif çalkalanarak inkübe edildi.

- Kuyucuklardaki solüsyon yine aspire edilip dörder kez yıkandı ve kurutuldu.

- Kuyucuklara 100 µl Streptavidin solüsyonu eklenip oda sıcaklığında hafif çalkalanarak 45 dakika inkübe edildi.

- Tekrar kuyucuklardaki solüsyon aspire edilip dörder kez yıkandı, kurutuldu.

- Her bir kuyucuğa 100 µl of TMB One-Step Substrat Reaktifi eklenip karanlıkta, oda sıcaklığında hafif çalkalanarak 30 dakika inkübe edildi.

- Tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklenerek hemen 450 nm'de BİO-TEK ELx800 marka ELISA cihazı kullanılarak kuyucukların absorbans ölçümleri yapıldı.

3.10.4. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum Rezistin Düzeylerinin Belirlenmesi

Dişeti oluşu sıvısı ve serum rezistin seviyelerinin belirlenebilmesi için insan Rezistin ELISA kiti (Human Resistin ELISA Kit, RayBio[®], Norcross, GA.) kullanıldı.

- Tüm reaktif ve örnekler çalışma öncesi oda sıcaklığına getirildi.
- Standartlar, seri dilüsyonlarla konsantrasyonları 0 pg/ml, 1.4 pg/ml, 4.1 pg/ml, 10.24 pg/ml, 25.6 pg/ml, 64 pg/ml, 160 pg/ml, 400 pg/ml olacak şekilde hazırlandı.
- Tüm kuyucuklara standart ile 20 kat dilue edilmiş serum ve DOS örneklerinden 100 µl konulup kuyucukların üzeri kapatılarak 2,5 saat süresince oda sıcaklığında hafif çalkalanarak inkübe edildi.
- Kuyucuklardaki solüsyonlar aspire edilerek dörder kez 300 µl yıkama solüsyonuyla yıkandı ve kurutuldu.
- Kuyucuklara 100 µl biyotinlenmiş antikor eklenip 1 saat oda sıcaklığında hafif çalkalanarak inkübe edildi.
- Kuyucuklardaki solüsyon yine aspire edilip dörder kez yıkandı ve kurutuldu.
- Kuyucuklara 100 µl Streptavidin solüsyonu eklenip oda sıcaklığında hafif çalkalanarak 45 dakika inkübe edildi.
- Tekrar kuyucuklardaki solüsyon aspire edilip dörder kez yıkandı, kurutuldu.
- Herbir kuyucuğa 100 µl TMB One-Step Substrat Reaktifi eklenip karanlıkta, oda sıcaklığında hafif çalkalanarak 30 dakika inkübe edildi.
- Tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklenerek hemen 450 nm'de BİO-TEK ELx800 marka ELISA cihazı kullanılarak kuyucukların absorbans ölçümleri yapıldı.

3.10.5. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum MPO Düzeylerinin Belirlenmesi

Dişeti oluğu sıvısı ve serum MPO seviyelerinin belirlenebilmesi için insan MPO ELISA kiti (Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, MN.) kullanıldı.

- Standartlar, seri dilüsyonlarla konsantrasyonları 0 ng/ml, 0.156 ng/ml, 0.313 ng/ml, 0.625 ng/ml, 1.25 ng/ml, 2.5 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml olacak şekilde hazırlandı.
- Tüm kuyucuklara 100 µl Assay Diluent RD1-27 koyulduktan sonra 50 kat dilüe edilmiş serum ve DOS örneklerinden 50 µl ilave edildi.
- Kuyucukların üzeri kapatılarak 2 saat süresince oda sıcaklığında 500 ± 50 rpm hızında yatay olarak çalkalanarak inkübe edildi.
- Kuyucuklardaki solüsyonlar aspire edilerek dörder kez 400 µl yıkama solüsyonuyla yıkandı ve kurutuldu.
- Tüm kuyucuklara 200 µl MPO Conjugate eklendi ve üzeri kapatılarak 2 saat oda sıcaklığında çalkalanarak inkübe edildi.
- Kuyucuklar yine dörder kez yıkandı, kurutuldu ve 200 µl substrat solüsyonu koyuldu.
- Karanlıkta, oda sıcaklığında 30 dakikalık inkübasyon süresi sonrası tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklendi ve reaksiyon durduruldu.
- 30 dakika içinde 450 nm'de BİO-TEK ELx800 marka ELISA cihazı kullanılarak kuyucukların absorbans ölçümleri yapıldı.

3.10.6. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum SOD Düzeylerinin Belirlenmesi

Dişeti oluğu sıvısı ve serum SOD seviyelerinin belirlenebilmesi için SOD analiz kiti (Superoxide Dismutase Assay Kit, Cayman Chemical, USA) kullanıldı.

- Standartlar konsantrasyonları 0 U/ml, 0.025 U/ml, 0.05 U/ml, 0.1 U/ml, 0.15 U/ml, 0.2 U/ml, 0.25 U/ml olacak şekilde hazırlandı.
- Tüm kuyucuklara 200 µl radikal dedektörü konulduktan sonra standartlar ile 5 kat dilüe edilmiş serum ve DOS örneklerinden 10 µl ilave edildi.

- Reaksiyonu başlatmak için tüm kuyucuklara 20 µl dilüe ksantin oksidaz eklendi, iyice karışması için birkaç saniye çalkalandı.
- Kuyucukların üzeri kapatılarak 20 dakika oda sıcaklığında çalkalanarak inkübe edildi.
- 440 nm'de BİO-TEK ELx800 marka ELISA cihazı kullanılarak kuyucukların absorbans ölçümleri yapıldı.

3.10.7. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum NO Düzeylerinin Belirlenmesi

Dişeti oluşu sıvısı ve serum NO seviyelerinin belirlenebilmesi için NO kolorimetrik analiz kiti (Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay Kit, Cayman Chemical, USA) kullanıldı. Bu yöntemde NO metabolizmasının son ürünlerini değerlendiren Griess Reaksiyonu nitrit iyonlarına (NO^{-2}) duyarlıdır ve in vivo nitratın (NO^{-3}) nitrite indirgenmesi ile NO'in gerçeğe yakın miktarının ölçümüne olanak sağlamaktadır.

- Standartlar konsantrasyonları 0 µM, 5 µM, 10 µM, 15 µM, 20 µM, 25 µM, 30 µM, 35 µM olacak şekilde hazırlandı.
- Tüm kuyucuklara standartlar ile 10 kat dilüe edilmiş serum ve DOS örneklerinden 80 µl konulduktan sonra 10 µl enzim kofaktör karışımı eklendi.
- Daha sonra tüm kuyucuklara 10 µl nitrat redüktaz karışımı eklenip üzeri kapatılarak oda sıcaklığında bir saat inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası tüm kuyucuklara önce 50 µl Griess Reaktifi 1, hemen sonra da 50 µl Griess Reaktifi 2 eklendi.

- Oda sıcaklığında 10 dakika beklendikten sonra 540 nm'de okuma yapıldı.

3.10.8. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum TAS Değerlerinin Belirlenmesi

Dişeti oluşu sıvısı ve serum örneklerinde TAS ölçümü, Erel (132) tarafından geliştirilen yöntem ile kolorimetrik ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Bunun için ticari olarak mevcut olan Total Antioxidant Status Assay Kit (Rel Assay Diagnostics[®], Turkey) kullanıldı ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda ölçüm gerçekleştirildi.

TAS standardı olarak E vitamini analogu olan Trolox kullanıldı.

- 200 µl Reaktif 1 Elisa kuyucuklarına konuldu ve 12 µl standart ve örnekler eklendi. 660 nm'deki başlangıç absorpsiyonu okunarak ilk absorpsiyon noktası belirlendi.

- 30 µl Reaktif 2 tüm kuyucuklara eklendi ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. 660 nm'de ikinci kez absorpsiyon değeri okundu.

TAS ölçüm sonuçları, milimol Trolox eşdeğeri / Litre (mmol Trolox Equiv./L) olarak ifade edildi.

3.10.9. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Serum TOS Değerlerinin Belirlenmesi

Dişeti oluğu sıvısı ve serum örneklerinde TOS ölçümü, Erel (131) tarafından geliştirilen yöntem ile kolorimetrik ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Bunun için ticari olarak mevcut olan Total Oxidant Status Assay Kit (Rel Assay Diagnostics[®], Turkey) kullanıldı ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda ölçüm gerçekleştirildi.

Analiz H₂O₂ ile kalibre edildi ve sonuçlar litrede mikromolar H₂O₂ eşdeğeri olarak ifade edildi (µmol H₂O₂ Equiv./L).

Kit içerisinde bulunan standart solüsyonu deiyonize su ile 40000 kez dilue edildi. 50 µl standart 2 solüsyonu 10 ml deiyonize suya eklenerek vorteksledi (İlk aşama dilüsyon). Elde edilen solüsyondan 50 µl, tekrar 10 ml deiyonize suya eklenerek vorteksle karıştırıldı (İkinci aşama dilüsyon). Sonuçta çalışma standartının final konsantrasyonu; 20 µmol H₂O₂ olarak hazırlandı.

- 200 µl Reaktif 1 kuyucuklara konuldu, hazırlanan standarttan ve örneklerden 30 µl eklendi. İlk absorpsiyon noktasını belirlemek için 530 nm'de başlangıç absorpsiyonu okundu.

- 10 µl Reaktif 2 tüm kuyucuklara eklendi ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. 530 nm'de ikinci kez absorpsiyon değerleri okundu.

Tüm parametreler için, standart değerlerin optik okuma sonunda elde edilen verilerine göre standart eğrileri oluşturuldu. Bilgisayar yazılımı ile örneklerle ait değerler sitokin miktarını yansıtacak şekilde hesaplandı. Elde edilen sonuçlar DOS veya serumdaki total sitokin miktarı olarak kabul edildi.

3.11. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Bu çalışma yaşları 35 ile 65 arasında değişmekte olan 19'u (% 48,7) erkek ve 20'si (% 51,3) kadın olmak üzere toplam 39 KP'li birey üzerinde tamamlandı (Tablo 4.1). Bireylerin yaş ortalaması $47,08 \pm 7,31$ yıldır. VKİ düzeyleri 22,1 ile $44,8 \text{ kg/m}^2$ arasında değişmekte olup, ortalaması $30,26 \pm 6,53 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Ağızda mevcut diş sayıları 20 ile 28 arasında değişmekte olup, ortalaması $23,87 \pm 2,47$ dir. Bireyler "KP" (n=19) ve "ObKP" (n=20) olarak iki grup altında incelendi.

Tablo 4.1. Hastalara ait demografik verilerin değerlendirilmesi

	KP	ObKP	p
Yaş	45,58±7,64	48,50±6,86	¹ 0,216
VKİ	24,66±1,37	35,58±4,72	¹ 0,001**
Diş sayısı (medyan)	24,42±2,57 (25)	23,35±2,32 (24)	² 0,169
Cinsiyet n,%			
Erkek	11 (%57,9)	8 (%40)	³ 0,425
Kadın	8 (%42,1)	12 (%60)	

¹ Student t test

² Mann Whitney U Test

³Continuity (yates) düzeltmesi

**p<0.01

KP: Obez olmayan kronik periodontitis; ObKP: Obez kronik periodontitis; VKİ: Vücut kitle indeksi

Gruplar arasında yaş ortalaması, mevcut diş sayısı ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05). Obez grubun VKİ ortalaması, obez olmayan gruptan anlamlı şekilde yüksekti (p<0.01).

4.2. Metabolik Bulgular

Tablo 4.2. Hastalara ait metabolik verilerin değerlendirilmesi

		KP	ObKP	¹ p
		Ort±SS	Ort±SS	
AKŞ	TÖ	92,21±5,58	97,55±5,16	0,004**
	TS		94,1±4,75	
	² p		0,001**	
HbA _{1c}	TÖ	5,58±0,47	6,19±0,25	0,001**
	TS		5,86±0,26	
	² p		0,001**	
Kolesterol	TÖ	173,11±21,52	211,5±51,21	0,005**
	TS		208,05±53,16	
	² p		0,227	
TG	TÖ	121±31,47	153,8±84,81	0,122
	TS		150,05±83,56	
	² p		0,828	
HDL	TÖ	45,11±9,85	45,24±9,57	0,966
	TS		47±11,63	
	² p		0,070	
LDL	TÖ	104,6±19,83	134,58±42,49	0,008**
	TS		133,55±60,54	
	² p		0,857	

¹ Student t test ² Paired Sample t Test **p<0.01 TÖ: Tedavi öncesi; TS: Tedavi sonrası
 KP: Obez olmayan kronik periodontitis; ObKP: Obez kronik periodontitis; AKŞ: Açlık kan şekeri;
 HbA_{1c}: Hemoglobin A_{1c}; TG: Trigliserit; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein

Grup ve gruplar arası metabolik verilerin değerlendirilmesi Tablo 4.2’de verilmiştir. ObKP’li grubun tedavi öncesi AKŞ ve HbA_{1c} düzeyi, KP’li gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.01). ObKP’li grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrası AKŞ ve HbA_{1c} düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görüldü (p<0.01).

Obez grubun tedavi öncesi kolesterol ve LDL düzeyi, KP grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.01$). Gruplar arasında tedavi öncesi TG ve HDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi sonrası ObKP grubunun lipit parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ($p>0.05$).

4.3. Klinik Bulgular

4.3.1. Tüm Dişlere Ait Klinik Bulgular

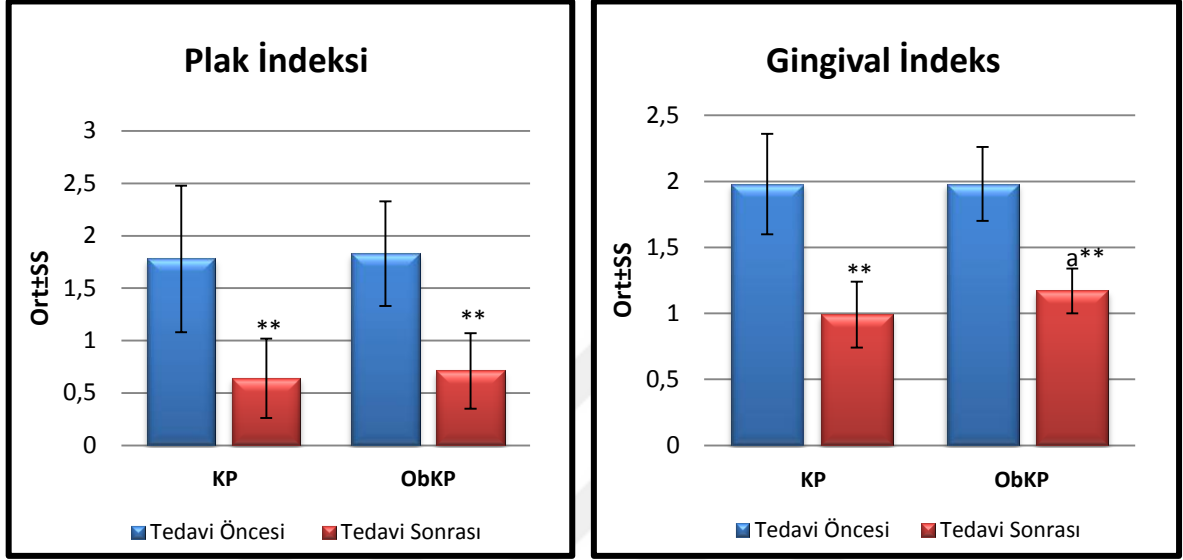
Tablo 4.3. Tüm dişlere ait klinik parametrelerin değerlendirilmesi

		KP	ObKP	¹ p
		Ort±SS	Ort±SS	
Pİ	TÖ	1,78±0,7	1,83±0,5	0,785
	TS	0,64±0,38	0,71±0,36	0,895
	² p	0,001**	0,001**	
Gİ	TÖ	1,98±0,38	1,98±0,28	0,972
	TS	0,99±0,25	1,17±0,17	0,074
	² p	0,001**	0,001**	
SD (mm)	TÖ	3,41±0,47	3,43±0,48	0,901
	TS	2,71±0,47	2,72±0,56	0,888
	² p	0,001**	0,001**	
KAS (mm)	TÖ	4,4±0,55	4,45±0,46	0,731
	TS	3,53±0,53	3,61±0,48	0,725
	² p	0,001**	0,001**	

¹ Student t test; ² Paired Sample t Test; * $p<0.05$; ** $p<0.01$; TÖ: Tedavi öncesi; TS: Tedavi sonrası
 KP: Obez olmayan kronik periodontitis; ObKP: Obez kronik periodontitis; Pİ: Plak indeksi;
 Gİ: Gingival indeks; SD: Sondalama derinliği; KAS: Klinik ataşman seviyesi

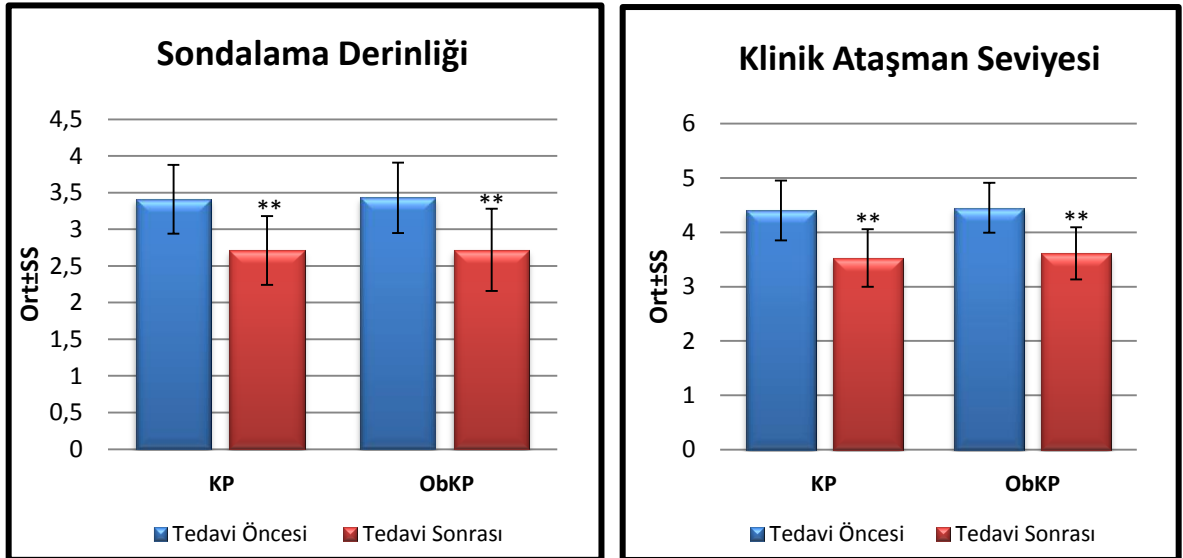
Gruplar arasında tedavi öncesi tüm klinik parametreler (Pİ, Gİ, SD ve KAS) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Hem ObKP hem de KP'li gruplarda tedavi öncesine göre tedavi sonrası tüm klinik parametrelerde anlamlı düzeyde azalma görüldü ($p<0.01$). Gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında

tüm klinik parametrelerin ortalamalarında görülen düşüş miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).



a: Obez olmayan gruba göre anlamlı düzeyde farklılık ($p<0,05$)
** : Tedavi sonrası tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p<0,01$)
KP: Obez olmayan kronik periodontitis; ObKP: Obez kronik periodontitis

Şekil 4.1. Plak indeksi ve gingival indeks



** : Tedavi sonrası tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p<0,01$)
KP: Obez olmayan kronik periodontitis; ObKP: Obez kronik periodontitis

Şekil 4.2. Sondalama derinliği ve klinik ataşman seviyesi

4.3.2. Dişeti Oluğu Sıvısı Alınan Dişlere Ait Klinik Bulgular

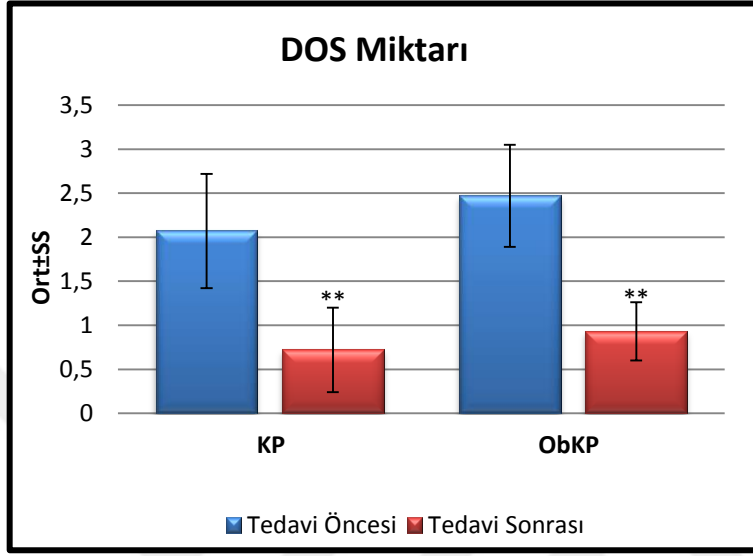
Tablo 4.4. Dişeti oluğu sıvısı alınan dişlere ait klinik parametrelerin değerlendirilmesi

		KP	ObKP	p
		Ort±SS	Ort±SS	
PI	TÖ	1,94±0,49 (2,25)	1,96±0,59 (2)	¹ 0,690
	TS	0,56±0,41 (0,5)	0,61±0,43 (0,63)	¹ 0,658
	² p	0,001**	0,001**	
GI	TÖ	2,36±0,33 (2,25)	2,38±0,39 (2,5)	¹ 0,676
	TS	1,11±0,29 (1,25)	1,14±0,48 (1,25)	¹ 0,897
	² p	0,001**	0,001**	
SD (mm)	TÖ	5,03±0,51 (5,25)	5,32±0,8 (5,13)	¹ 0,357
	TS	4,07±0,53 (4,25)	4,43±0,77 (4,25)	¹ 0,762
	² p	0,001**	0,001**	
KAS (mm)	TÖ	5,54±0,67	5,99±1,19	³ 0,155
	TS	4,66±0,88	5,15±1,18	³ 0,795
	⁴ p	0,001**	0,001**	
DOS Miktarı (µl)	TÖ	2,07±0,65	2,47±0,58	³ 0,053
	TS	0,72±0,48	0,93±0,33	³ 0,334
	⁴ p	0,001**	0,001**	

¹Mann Whitney U Test ²Wilcoxon Sign Test ³Student t test ⁴ Paired Sample t Test; **p<0.01
TÖ: Tedavi öncesi; TS:Tedavi sonrası; KP: Obez olmayan kronik periodontitis; ObKP: Obez kronik periodontitis; PI: Plak indeksi; GI: Gingival indeks; SD: Sondalama derinliği; KAS: Klinik ataşman seviyesi; DOS: Dişeti oluğu sıvısı

Gruplar arasında tedavi öncesi DOS alınan dişlere ait tüm klinik parametrelerin ortalamaları ve DOS miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05). ObKP ve KP'li gruplarda; tedavi öncesine göre tedavi sonrası DOS alınan dişlere ait tüm klinik parametrelerin ortalamaları ve DOS miktarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.01). Gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında DOS

alınan dişlere ait klinik parametrelerin ortalamaları ve DOS miktarında görülen azalma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).



***: Tedavi sonrası tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p<0,01$)*

DOS: Dişeti oluğu sıvısı;

KP: Obez olmayan kronik periodontitis; ObKP: Obez kronik periodontitis

Şekil 4.3. Dişeti oluğu sıvısı miktarı

4.4. Laboratuvar Bulguları

4.4.1. Serumda İncelenen Biyokimyasal Parametreler

Serumda incelenen biyokimyasal parametreler Tablo 4.5'te gösterilmiştir. ObKP grubunun tedavi öncesi serum TNF- α ve leptin düzeyi, KP grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.01$). Serum TNF- α düzeyinde KP grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ($p>0.05$), ObKP grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görüldü ($p<0.01$). Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında TNF- α düzeyinde görülen azalma ObKP grubunda KP grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.01$).

Serum leptin düzeyi ise ObKP ve KP'li gruplarda; tedavi öncesine göre tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ($p<0.01$, $p<0.05$). Gruplar arasında

tedavi öncesine göre tedavi sonrasında leptin düzeylerinde görülen azalma miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi serum adiponektin ve rezistin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Serum adiponektin düzeyinde ObKP grubunda, tedavi öncesine göre tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$), KP grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ($p>0.05$). Serum rezistin düzeyinde ObKP ve KP'li gruplarda; tedavi öncesine göre tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ($p>0.05$).

Gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında adiponektin ve rezistin düzeylerinde görülen değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.5. Serumda incelenen biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Serum		KP	ObKP	¹ p
		Ort±SS	Ort±SS	
TNF- α (pg/ml)	TÖ	22,46±1,34	24,85±2,74	0,002**
	TS	22,14±1,11	22,82±1,66	0,004**
	² p	0,127	0,001**	
Leptin (pg/ml)	TÖ	280,89±223,06	488,99±200,96	0,004**
	TS	175,67±133,66	364,33±152,9	0,686
	² p	0,017*	0,001**	
Adiponektin (pg/ml)	TÖ	474,85±98,46	466,21±103,82	0,791
	TS	492,01±138,03	506,67±98,1	0,483
	² p	0,557	0,027*	
Rezistin (pg/ml)	TÖ	3,46±1,84	3,42±2,14	0,960
	TS	2,84±1,26	3,25±1,34	0,560
	² p	0,237	0,759	
MPO (ng/ml)	TÖ	316,58±115,32	255,4±121,64	0,116
	TS	262,89±110,95	238,4±120,48	0,457
	² p	0,192	0,566	
SOD (u/ml)	TÖ	0,13±0,06	0,16±0,05	0,093
	TS	0,14±0,06	0,17±0,04	0,797
	² p	0,507	0,453	
NO (μ mol/ml)	TÖ	27,96±4,75	30,58±10,43	0,318
	TS	25,15±4,69	28,07±7,42	0,889
	² p	0,004**	0,216	
TAS (mmol Trolox Equiv./L)	TÖ	0,31±0,05	0,28±0,05	0,064
	TS	0,37±0,03	0,33±0,05	0,747
	² p	0,001**	0,003**	
TOS (μ mol H ₂ O ₂ Equiv./L)	TÖ	5,81±0,97	6,58±0,79	0,009**
	TS	5,26±0,91	6,32±0,66	0,308
	² p	0,007**	0,215	

¹ Student t test² Paired Sample t Test

* p<0.05

**p<0.01

TÖ:Tedavi öncesi; TS:Tedavi sonrası; KP: Obez olmayan kronik periodontitis; ObKP: Obez kronik periodontitis; TNF- α : Tümör nekroz faktör- α ; MPO: Myeloperoksidaz; SOD: Süperoksit dismutaz; NO: Nitrik oksit; TAS: Total antioksidan seviye; TOS: Total oksidan seviye

Gruplar arasında tedavi öncesi serum MPO, SOD ve NO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

ObKP ve KP gruplarında; tedavi öncesine göre tedavi sonrası serum MPO ve SOD düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ($p>0.05$).

Serum NO düzeyinde ObKP'li grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ($p>0.05$), KP'li grupta ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görüldü ($p<0.01$).

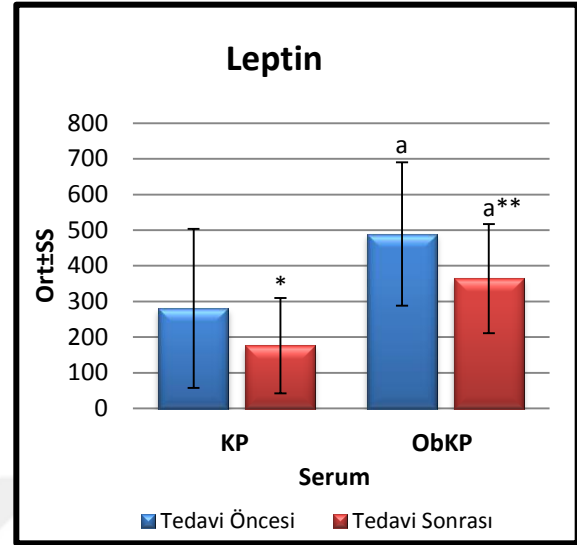
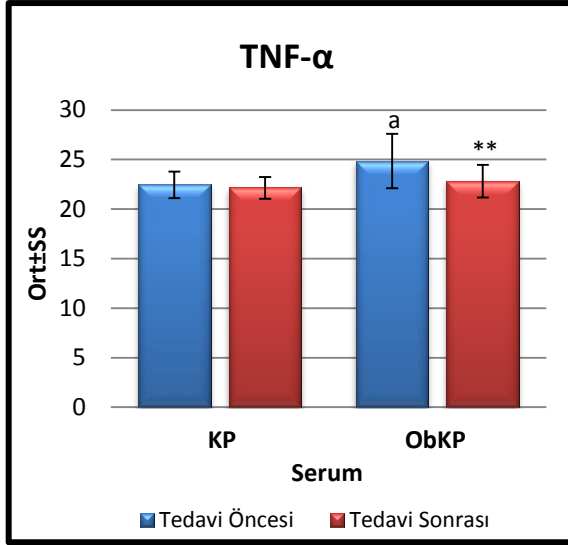
Gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında MPO, SOD ve NO düzeylerinde görülen değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi serum TAS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0.05$); tedavi öncesi serum TOS, ObKP grubunda KP grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.01$).

ObKP ve KP'li gruplarda; tedavi öncesine göre tedavi sonrası serum TAS değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$).

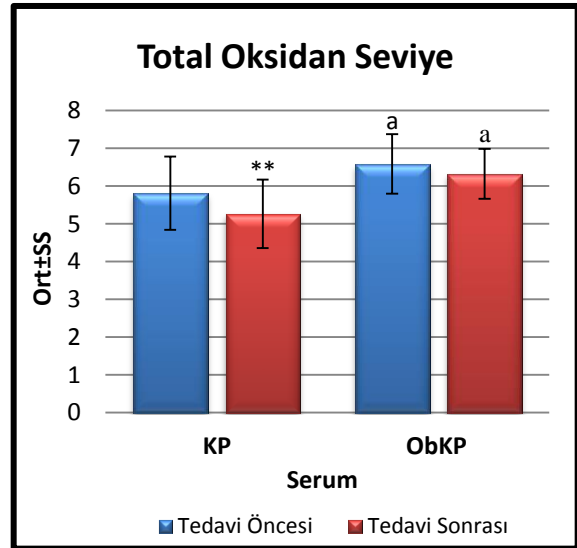
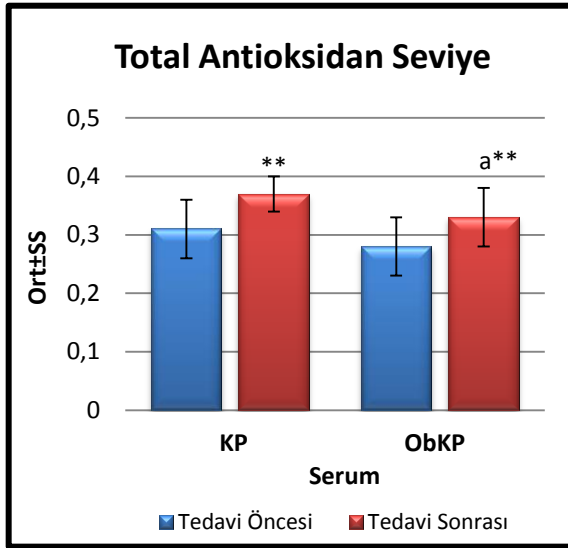
KP'li grupta; tedavi öncesine göre tedavi sonrası serum TOS değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıyken ($p<0.01$), ObKP'li grupta; tedavi öncesine göre tedavi sonrası serum TOS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ($p>0.05$).

Gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında TAS ve TOS değerlerinde görülen değişim miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).



a: Obez olmayan gruba göre anlamlı düzeyde farklılık ($p < 0,01$)
**: Tedavi sonrası tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p < 0,05$);*
*** : Tedavi sonrası tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p < 0,01$)*
KP: Obez olmayan kronik periodontitis; ObKP: Obez kronik periodontitis

Şekil 4.4. Serum TNF- α ve leptin konsantrasyonları



a: Obez olmayan gruba göre anlamlı düzeyde farklılık ($p < 0,01$);
*** : Tedavi sonrası tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p < 0,01$)*
KP: Obez olmayan kronik periodontitis; ObKP: Obez kronik periodontitis;

Şekil 4.5. Serum TAS ve TOS konsantrasyonları

4.4.2. Dişeti Oluğu Sıvısında İncelenen Biyokimyasal Parametreler

Tablo 4.6. Dişeti oluğu sıvısında incelenen biyokimyasal parametrelerin total miktarlarının değerlendirilmesi

DOS Total Miktar		KP	ObKP	¹ p
		Ort±SS	Ort±SS	
TNF- α (pg/30sn)	TÖ	3,43±0,25	3,5±0,29	0,483
	TS	3,33±0,2	3,36±0,16	0,688
	² p	0,209	0,035*	
Leptin (pg/30sn)	TÖ	4,69±0,57	5,3±0,68	0,005**
	TS	5,04±0,73	5,67±1,88	0,955
	² p	0,049*	0,358	
MPO (ng/30sn)	TÖ	88,63±13,2	84,25±12,91	0,302
	TS	60,09±23,25	67,54±26,9	0,191
	² p	0,001**	0,011*	
SOD (u/30sn)	TÖ	0,1±0,07	0,19±0,05	0,001**
	TS	0,21±0,07	0,23±0,05	0,042*
	² p	0,001**	0,005**	
NO (μ mol/30sn)	TÖ	18,36±3,62	20,91±4,45	0,058
	TS	16,07±4,45	18,28±3,72	0,842
	² p	0,077	0,037*	
TAS (mmol TroloxEquiv./30sn)	TÖ	0,31±0,04	0,28±0,04	0,055
	TS	0,37±0,03	0,34±0,05	0,826
	² p	0,001**	0,002**	
TOS (μ mol H ₂ O ₂ Equiv./30sn)	TÖ	6,15±1,21	6,6±1,37	0,292
	TS	5,08±1,11	6±1,4	0,142
	² p	0,001**	0,032*	

¹ Student t test

² Paired Sample t Test

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

TÖ: Tedavi öncesi; TS: Tedavi sonrası; KP: Obez olmayan kronik periodontitis; ObKP: Obez kronik periodontitis; TNF- α : Tümör nekroz faktör- α ; MPO: Myeloperoksidaz; SOD: Süperoksit dismutaz; NO: Nitrik oksit; TAS: Total antioksidan seviye; TOS: Total oksidan seviye

Dişeti oluşu sıvısı total miktar ölçümlerinde biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi Tablo 4.6’da belirtilmiştir.

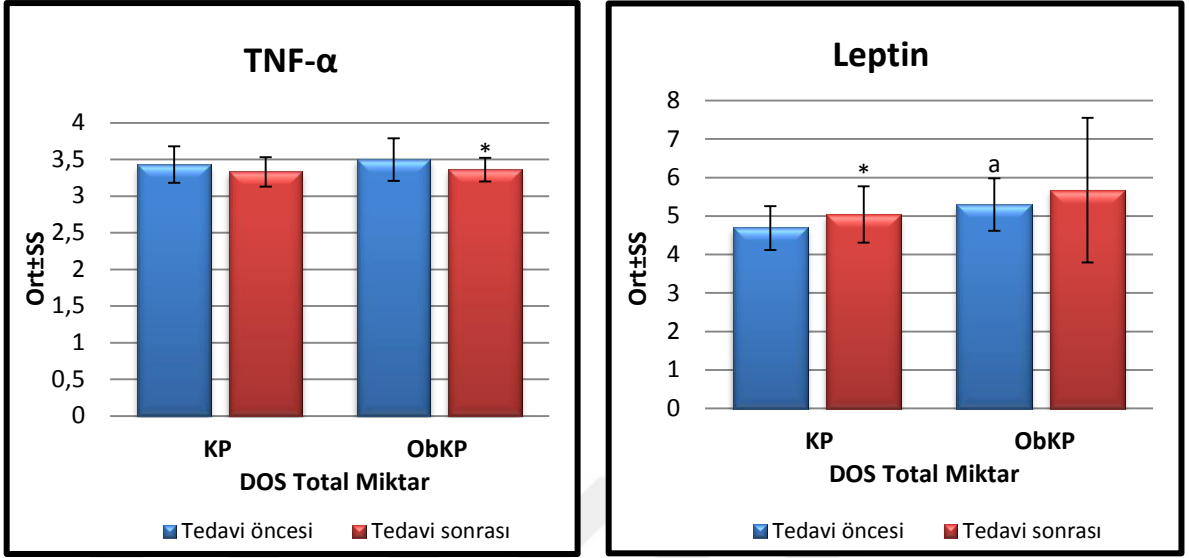
Gruplar arasında tedavi öncesi TNF- α düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). ObKP grubunun tedavi öncesi leptin düzeyi, KP grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.01$). ObKP’li grupta; tedavi öncesine göre tedavi sonrası TNF- α düzeyinde; KP’li grupta leptin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ($p<0.05$).

Gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında TNF- α ve leptin düzeylerinde görülen azalma miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi MPO, NO, TAS ve TOS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). ObKP grubunun tedavi öncesi ^{DOS}SOD düzeyi KP grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.01$).

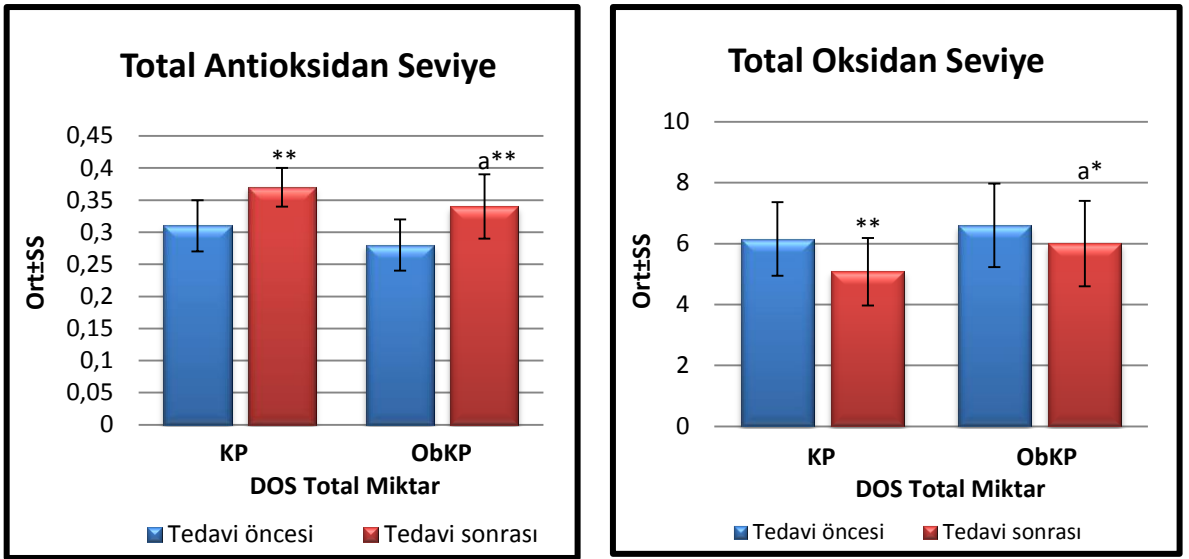
ObKP ve KP gruplarında; tedavi öncesine göre tedavi sonrası MPO ve TOS değerlerinde görülen düşüş ($p<0.05$, $p<0.01$); SOD ve TAS değerlerinde görülen artış ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlıydı. NO düzeyi ise sadece ObKP’li grupta; tedavi öncesine göre tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ($p<0.05$).

Gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında MPO, NO, TAS ve TOS değerlerinde görülen değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). KP grubunun tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki SOD düzeyinde görülen artış, ObKP grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$).



a: Obez olmayan gruba göre anlamlı düzeyde farklılık ($p < 0,01$);
**: Tedavi sonrası tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p < 0,05$);*
KP: Obez olmayan kronik periodontitis; ObKP: Obez kronik periodontitis

Şekil 4.6. Dişeti oluşu sıvısı TNF- α ve leptin total miktarları



a: Obez olmayan gruba göre anlamlı düzeyde farklılık ($p < 0,05$);
**: Tedavi sonrası tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p < 0,05$);*
*** : Tedavi sonrası tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p < 0,01$)*
KP: Obez olmayan kronik periodontitis; ObKP: Obez kronik periodontitis

Şekil 4.7. Dişeti oluşu sıvısı TAS ve TOS total miktarları

5. TARTIŞMA

Bu çalışma obezite ve KP patogenezinde rol oynadığı düşünölen adipokin ve OS belirteçlerinin serum ve DOS seviyelerinin incelenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Ayrıca uygulanan COPT'nin bu parametreler ve klinik periodontal durum üzerine etkisi de değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın bulguları COPT'nin hem ObKP hem de KP hastalarında periodontal ve sistemik açıdan olumlu katkılar sağladığını göstermektedir. Çalışmamızda COPT sonrası obez olan ve olmayan bireylerde tüm klinik parametrelerde anlamlı derecede azalma görülüp, tedavi sonrası 3. ayda ObKP ve KP'li gruplarda periodontal iyileşme, DOS ve serumdaki adipokin ve OS belirteçleri düzeylerinde görölen değişim miktarında genel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Yapılan çalışmalar periodontal durum ve sistemik sağlık arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (157). Sistemik hastalıklar sonucunda, dokularda ve konak savunma mekanizmalarında oluşun değişiklikler periodontal hastalığın oluşmasına ve ilerlemesine neden olmaktadır (158). Çalışmalar genellikle periodontitisli bireylerin periodontal sağlıklı bireylere göre artmış sistemik enflamasyon sergilediğini göstermektedir ki bu durum çeşitli enflamatuvar belirteçlerin serumdaki seviyelerinin yükselmesi ile gösterilmiştir (159-162).

Birçok çalışma obezite ile periodontal doku yıkımı arasındaki olası ilişkiye dikkat çekmektedir (4-11, 15). Ancak söz konusu ilişkiye sebep olan biyolojik mekanizmalar tam olarak ortaya konamamıştır. Adipoz dokudan salgılanan hormon ve sitokinlerin hiperenflamatuvar cevaba neden olarak periodontal hastalıkların patogenezinde anahtar rol oynayabileceği düşünölmektedir (7, 12-16). Adipoz dokudan salgılanan bu belirteçlerin insölin direncini etkilediği, enflamasyon ve immün cevap oluşumunda rol oynadığı tespit edilmiştir (14). Bu bulgular obezitenin immün ve metabolik etkileri aracılığıyla, kronik, subklinik ve düşük dereceli sistemik enflamasyona neden olarak genel sistemik enflamatuvar cevabı etkilediğini göstermektedir (13). Bu nedenle, obezitenin immün ve enflamatuvar konak doku cevabını arttırarak hem doku yıkımı hem de periodontitis gelişimi için risk oluşturduğu düşünölmektedir (69).

Ayrıca obezlerde adipokinlerin yanısıra ROT da yoğun olarak üretilmekte (22, 24, 163), antioksidan savunma zayıflamakta (22, 25) ve böylece sistemik OS artmaktadır. Periodontal hastalıklarda konak-mikroorganizma etkileşimi sonucunda konak savunma hücrelerinden büyük miktarlarda ROT salgılanmaktadır (19). Artan ROT nedeniyle meydana gelen OS ve periodontitis arasında güçlü bir ilişki olduğunu ifade eden çalışmalar bulunmaktadır (164). Diğer taraftan, yapılan çalışmalarda obezite ile OS arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (22). Obezitede artan TNF- α düzeyinin enflamatuvar cevap sırasında artan ROT'tan sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (23). Obez kişilerde serbest radikal üretiminin ve lipid peroksidasyonunun arttığı belirlenmiştir (22).

Hem obezite hem de periodontitisin hipertansiyon, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom ve hiperlipidemi gibi sistemik hastalıkların etyolojisinde rol almaları bu iki hastalık arasındaki çift yönlü ilişkiyi destekleyen kanıtlardır (7, 13). Günümüzde hem obezite-OS hem de periodontitis-OS ilişkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte literatürde hem obezitenin hem de KP'nin patogenezinde önemli role sahip olan OS'un bu iki hastalık arasındaki çift yönlü ilişkideki durumu araştırılmamıştır. Literatürde obez KP'li hastalarda OS'un rolünü araştıran herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada ilk kez obezite ve KP üzerine OS'un etkileri kesitsel bir çalışma modeli ile incelenmiştir. Ayrıca literatürde sınırlı veri bulunan obezitenin periodontal iyileşmeye olan etkileri ile periodontal enfeksiyonun obezite kaynaklı sistemik sitokin salınımı ve OS üzerine olan etkileri de değerlendirilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü, obezitenin belirlenmesi ve takip sürecinde beslenme durumlarının izlenmesi için en kullanışlı ve ekonomik ölçümsel yöntem olan VKİ'yi önermektedir (1). Ancak VKİ'nin vücut yağ dağılımını göstermediği, hastalık riskini belirlemede BÇ'nin daha iyi bir kriter olduğu bildirilmiştir (165, 166). Biz de çalışmamızda bu öneriler doğrultusunda VKİ ve BÇ ölçütlerini dikkate alarak obezite tanısını koyduk.

Mikrobiyal dental plak gingivitis ve periodontitiste primer etiyolojik faktör olduğundan supra ve subgingival bakteriyel ürünlerin uzaklaştırılması periodontal hastalıkların tedavisinde ana hedef olmalıdır. KP tedavisinde DYT ve KYD hala altın standart olarak kabul edilmektedir (18). COPT'nin klinik sonuçlarının değerlendirilmesi uzun dönem prognozun belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Periodontal dokularda

iyileşmenin COPT'den sonraki 9 aya kadar devam edebileceği gösterilmişse de iyileşmenin büyük kısmı tedavi sonrası 3. ayda tamamlanmaktadır (167). Çalışmamızda periodontal tedavinin klinik ve biyokimyasal sonuçlarını kısa dönemde değerlendirebilmek için 3. ayda kontrol seansı yapılmasını planladık.

Dişeti oluğu sıvısı, periodontal hastalığın patogeneğinde rol oynayan konak kaynaklı enzimleri, doku yıkım ürünleri ve enflamatuvar belirteçleri içeriğinde bulundurduğundan, periodontal hastalık aktivitesinin belirlenmesinde en çok kullanılan örnekleme yöntemlerinden biridir (168). Dişeti oluğu sıvısında konak doku cevabından kaynaklanan moleküllerin bir kısmının miktarının artışı bir kısmının ise azalması periodontal hastalık göstergesi olarak değerlendirilmektedir (100). Çalışmamızda, obez olan ve olmayan KP hastalarında COPT'nin lokal ve sistemik biyokimyasal etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla serum ve DOS örnekleri kullanılmıştır.

Dişeti oluğu sıvısının toplanmasında, çalışmanın amacına uygun olarak seçilebilecek çeşitli yöntemler ve her tekniğin kendine özgü avantaj ve dezavantajları vardır. Çalışmamızda DOS örnekleme, irritasyonu önlemek amacıyla, standart kağıt şeritler kullanılarak Rudin ve ark. (169) tarafından tarif edilen sığ oluk içi yöntemine göre yapılmıştır. Dişeti oluğu sıvısının toplanma tekniği kadar toplama süresi de önemlidir. Yapılan çalışmalarda kağıt şeritlerin cep içerisinde uzun süre bekletilmesinin irritasyona neden olduğu, damar geçirgenliğinin artması sonucu sıvı akışının arttığı ve elde edilen sıvının plazma bileşenleri tarafından seyreltiği gösterilmiştir (170). Çalışmamızda kağıt şeritlerin neden olabileceği kanama ve irritasyonu önlemek, DOS miktarında değişikliğe neden olmamak ve standardizasyonu sağlamak amacıyla birçok çalışmada olduğu gibi toplama süresi 30 saniye olarak belirlenmiştir (171, 172).

Lamster ve ark. (173) DOS'taki lizozomal enzim aktivitesini 4 farklı analiz metoduyla değerlendirmişler, DOS hacminin doğru olarak belirlenmesindeki güçlükler nedeni ile hesaplamaların konsantrasyon olarak değil total miktar olarak yapılması gerektiğini bildirmişlerdir. Dişeti oluğu sıvısı hacimleri genellikle mikrolitre (μ l) seviyesinde elde edilebildiği için miktarındaki küçük değişimler bile konsantrasyon miktarında önemli farklılıklara neden olmaktadır (173, 174). Dişeti oluğu sıvısı hacminin enflamasyona bağlı olarak artması sitokin konsantrasyonunu düşürdüğü için konsantrasyon

bazında değerlendirme yapılması gerçek sitokin düzeyini yansıtmamaktadır (175-177). Bu nedenle birçok araştırmacı çalışmalarında konsantrasyon değil total miktarı kullanmışlardır (178-180). Biz de çalışmamızda total miktar üzerinden hesaplama yaptık.

Periodontal enflamasyonun özellikle sistemik enflamasyonu uyararak glisemik kontrolün kötüleşmesine neden olduğu düşünülmektedir (181). Periodontal hastalıklı bireylerde, periodontal sağlıklılarına göre, kan glikoz seviyelerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (182). Periodontal tedavi sonrası enflamasyonun azalması lokal olarak enflamasyon belirteçlerinin seviyesinin azalmasına neden olur, böylece bu belirteçlerin sistemik dolaşımdaki seviyeleri de azalabilir. Bu amaçla araştırmacılar periodontal tedavinin glisemik kontrole etkileri üzerine çalışmalar yapmışlar, COPT'nin glisemik kontrolü iyileştirdiğini öne sürmüşlerdir (183, 184). Perayil ve ark. (185) sistemik hastalığı bulunmayan 30'u KP'li, 30'u periodontal sağlıklı 60 birey üzerinde yaptıkları 3 aylık bir çalışmada, COPT uygulanan KP grubunda HbA_{1c} düzeyinde, başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Bunun yanında COPT sonrası glisemik kontrolde istatistiksel bir azalma tespit edilemeyen çalışmalar da yapılmıştır (186, 187). Fentoğlu ve ark. (188) KP'li hastalarda periodontal tedavinin metabolik kontrol üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmada, COPT sonrası 3. ayda AKŞ düzeylerinde anlamlı olmayan bir azalma tespit etmişlerdir.

Literatürde obez KP hastalarında COPT'nin glisemik kontrol üzerine etkisini inceleyen çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Zuza ve ark. (8) obez ve obez olmayan KP hastalarında COPT sonrası AKŞ ve HbA_{1c} seviyelerinde anlamlı bir azalma olmadığını rapor etmişlerdir. Altay ve ark. (10) ise tedavi öncesi obez gruptaki AKŞ değerlerinin obez olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Tedavi sonrası her 2 grupta da anlamlı olmayan bir azalma görülmüştür.

Bizim çalışmamızda da başlangıç HbA_{1c} ve AKŞ değerleri ObKP grubunda KP grubuna göre anlamlı derecede yüksekken COPT sonrası ObKP'li grupta anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir. Bu azalmanın serum TNF- α düzeyindeki azalmayla paralel olması TNF- α 'nın glisemik hemostazı bozarak insülin direncine neden olduğu fikrini desteklemektedir. Bulgularımız literatürde COPT'nin lokal ve sistemik enflamasyonun

azalmasına sebep olarak glisemik kontrolü iyileştirdiğini öne süren çalışmaların (183-185, 189) bulgularıyla uyumludur.

Periodontitis sadece periodontal dokularda meydana gelen enfeksiyona karşı lokal immunoenflamatuvar bir cevap olmayıp, bu cevabın sonucu olarak sistemik enflamatuvar belirteçlerin salınmasına bağlı lipit metabolizmasında değişikliklere yol açabilen kronik, enflamatuvar bir hastalıktır (59, 182). Periodontitis varlığında sistemik olarak sağlıklı bireylerin lipit metabolizmasında bozulmalar olduğu ve uygulanan periodontal tedavi sonucu lipit metabolizması ile ilgili değerlerde düzelmeler olduğunu gösteren klinik çalışmaların yanısıra (154, 188, 190-192), herhangi önemli bir değişikliğin görülmediğini rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır (193-195).

Obezite, özellikle abdominal obezite aterojenik lipit profili (artmış LDL, VLDL ve TG ile azalmış HDL) ile ilişkilidir. Dislipidemik obez ve sağlıklı, obez olmayan KP hastalarını değerlendiren Altay ve ark. (10) COPT sonrası 3. ayda lipit parametrelerinde düşüş olmasına rağmen anlamlı düzeyde azalma olmadığını rapor etmişlerdir. Acharya ve ark. (196) metabolik sendromlu obez bireylerde COPT sonrası 2. ayda serum trigliserit düzeyinde anlamlı bir azalma, serum HDL düzeyinde anlamlı bir artış tespit etmişlerdir. Ancak kolesterol ve LDL seviyelerinde önemli bir değişiklik olmamıştır. Bizim çalışmamızda da COPT sonrası 3. ayda HDL seviyesinde artış, diğer lipit parametrelerinde düşüş tespit edilmiştir ancak bu değişiklikler anlamlı düzeyde değildir. Çalışmamızın bulguları Altay ve ark. (10)'nın çalışmasıyla uyumlu olarak periodontal enflamasyonun sistemik enflamatuvar konak yanıtına sınırlı etkilerinin olduğunu göstermektedir.

Kronik periodontitisli hastalarda COPT sonrası periodontal dokulardaki enflamasyonun azaldığı, klinik parametrelerde anlamlı düzelmeler olduğu tespit edilmiştir (197). Başlangıçta 4 - 6 mm'lik ceplerde tedavi sonrası SD'de ortalama 1.29 mm'lik azalma, KAS'da 0.55 mm'lik kazanç; ≥ 7 mm'lik ceplerde ise SD'de ortalama 2.16 mm azalma, 1.19 mm de ataşman kazancı sağlandığı rapor edilmiştir (198). Claffey ve ark. (199)'nın yaptığı literatür incelemesinde başlangıçta ≤ 3.5 mm olan ceplerde plak skorlarında yaklaşık % 50'den % 10'a, 4 - 6.5 mm'lik ceplerde % 80'den % 15'e, ≥ 7 mm'lik ceplerde ise % 90'dan % 25'e düşüş olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda KP grubunda COPT sonrası klinik parametrelerde görülen değişimler yukarıda özetlenen

sonuçlar ile uyumlu olup periodontal parametrelerde önemli iyileşmeler tespit edilmiştir. Yani COPT'nin KP tedavisinde klinik parametrelerin düzelmesinde önemli katkıları olduğu görülmüştür.

Literatürde obez KP'li hastalarda obezitenin COPT etkinliği üzerine etkisinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda (8, 10, 11) obezitenin olumsuz bir etkisinin olmadığı rapor edilirken, bazı çalışmalarda ise olumsuz etkilediği ileri sürülmüştür (200-203).

Obez olan ve olmayan hastalarda COPT'nin etkinliğini değerlendiren Zuza ve ark. (8) alışmalarında tedavi öncesi klinik periodontal parametreleri gruplar arasında benzer bulmuşlar, Altay ve ark. (10) ise Gİ'yi obez grupta daha yüksek bulmuşlardır. Al-Zahrani ve ark. (11) tedavi öncesi ve sonrası periodontal parametreler ile birlikte serum CRP seviyesini de incelemişlerdir. Üç çalışmada da obez olan ve olmayan tüm bireylerde tedavi sonrası tüm klinik parametrelerde önemli bir iyileşme sağlandığı, obezitenin COPT sonrası periodontal iyileşme üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı rapor edilmiştir.

Suvan ve ark. (201) periodontal tedavi sonrası klinik parametrelerde başlangıca göre önemli düzelmeler elde etmiş olsalar da tedavi sonrası 2. ayda obez bireylerde normal bireylere göre $SD > 4$ mm olan bölgelerin daha fazla olduğunu tespit etmişler, obezitenin periodontal tedavi üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir. Gonçalves ve ark. (202) obez olan ve olmayan KP'li hastalarda COPT sonrası 3. ve 6. aylarda tüm klinik parametrelerde anlamlı düzelmeler tespit etmişlerdir. Ancak obez grupta tedavi sonrası ortalama SD'nin obez olmayan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu, obez olmayan grupta klinik parametrelerdeki iyileşmenin obez olanlara göre daha iyi olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar ışığında obezitenin klinik cevabı olumsuz etkileyebileceğini söylemişlerdir. Zuza ve ark. (8) ile Altay ve ark. (10)'nın çalışmalarında örneklem büyüklüğünün az olması, uygulanan periodontal tedavinin farklılığı; Suvan ve ark. (201)'nin çalışmasında şiddetli periodontitisli bireylerin çalışmaya dahil edilmiş olması ve glikoz intoleransı/prediabeti olanların belirlenmemesi klinik periodontal sonuçları etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda başlangıçta tüm klinik parametreler gruplar arasında benzer bulunmuş, tedavi sonrası her iki grupta da tüm parametrelerde anlamlı derecede azalmalar

tespit edilmiştir. Özellikle obezitenin sistemik enflamatuvar süreci tetikleyebileceği düşünüldüğünde periodontal klinik parametrelerin ve COPT sonrası periodontal cevabın obez bireylerde obez olmayanlardan farklı olup olmadığının belirlenmesi, aydınlatılması gereken bir konudur. Bu bulgular periodontal enflamatuvar yükün lokal klinik belirtilerini azaltmada periodontal tedavinin her iki grupta da etkili olduğunu, obezitenin periodontal klinik cevaba olumsuz bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Sağlıklı gingival dokularda eksuda ya hiç yoktur ya da minimal düzeydedir. Gingival enflamasyon arttıkça DOS akışı da artar. Çeşitli faktörlerin DOS hacmi üzerine etkilerini inceleyen çalışmaların çoğu periodontal hastalık varlığında DOS hacmi ve/veya akış hızının arttığını, bu hacimsel ölçümlerin mevcut periodontal durumu klinik ölçümlerden daha hassas bir şekilde yansıtacağını ileri sürmektedir (204-206). Çalışmamızda tedavi sonrası periodontal dokularda meydana gelen iyileşmeyle birlikte DOS miktarında da azalma olduğunu söyleyebiliriz. Literatürde DOS miktarının, periodontal doku yıkımı ve artan iltihabi cevap sonucunda arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (95, 96). Bizim bulgularımız da literatürle uyumlu olarak periodontal enflamasyonun klinik olarak şiddetinin azalmasıyla DOS miktarının da azaldığını göstermektedir. Ayrıca bulgularımız ObKP ve KP'li gruplarda tedavi sonrası DOS miktarındaki azalmanın benzer olduğunu göstermektedir. Bu durum obezitenin lokal enflamatuvar yanıt üzerine etkisinin olmadığını işaret etmektedir.

Çalışmamızda KP ve obezitenin sistemik ve lokal enflamasyona etkilerini değerlendirebilmek amacıyla, çalışmamıza dahil edilen hastalardan periferik kan ve DOS örnekleri alındı. Bu örneklerde obeziteyle ilişkili adipokinlerin ve OS belirteçlerinin seviyeleri gruplar arasında COPT öncesi ve sonrası karşılaştırıldı.

Tümör nekroz faktör- α enflamasyon ve bağışıklıkta anahtar rol oynayan, periodontal hastalık patogenezinde önemli role sahip, proenflamatuvar bir sitokindir. Literatürde periodontal sağlıklı bireylerde DOS ve serum TNF- α düzeyinin arttığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (172, 207). Iwamoto ve ark. (208) KP'li hastalarda periodontal tedavi sonrası TNF- α düzeyinin anlamlı derecede azaldığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmanın aksine Shimada ve ark. (209) ise tedavi öncesi serum TNF- α düzeyinin periodontitisli ve periodontal sağlıklı bireyler arasında farklı olmadığını,

tedavi sonrası da serum TNF- α düzeyinde önemli bir değişiklik görülmediğini tespit etmişlerdir.

Tümör nekroz faktör- α 'nın adipositler ve abdominal yağ dokusundaki makrofajlar tarafından da salındığı rapor edilmiştir (52). Obezlerde TNF- α 'nın dolaşımdaki konsantrasyonunun arttığı, kilo kaybı ile konsantrasyonunda azalma görüldüğü bildirilmiştir (52, 57). Adipoz doku kaynaklı TNF- α 'nın insülin direncine neden olarak, CRP seviyesini artırarak ve sistemik enflamatuvar duruma yol açarak genel sağlığı bozucu etkiler oluşturduğu düşünülmektedir (53). Adiposit kaynaklı TNF- α enflamatuvar hastalıklarda monositik hücrelerce üretilen TNF- α 'ya ek olarak insülin hassasiyeti üzerine ilave bir etkide bulunabilir (58). Obezite, yağ dokusu artışı ve serumdaki proenflamatuvar sitokinler arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda; VKİ, BKO ve BÇ ile CRP, TNF- α ve IL-6'nın serum konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişki olduğu, obez bireylerde CRP, TNF- α ve IL-6'nın serum konsantrasyonlarının arttığı rapor edilmiştir (60-62). Bu bulguların aksine VKİ ile serum TNF- α düzeyi ve periodontal enfeksiyon arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (210, 211).

Literatürde obez olan ve olmayan KP'li bireylerin serum TNF- α düzeyinin benzer olduğunu rapor eden çalışmaların (9, 212) yanında serum TNF- α düzeyinin obez grupta obez olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildiren çalışmalar (8, 10) da bulunmaktadır. Mendoza ve ark. (213) ise obez olan/olmayan periodontal sağlıklı/hastalıklı bireylerin serum TNF- α düzeylerinin tüm gruplarda benzer olduğunu ve periodontitisten etkilenmediğini rapor etmişlerdir. Lundin ve ark. (6) VKİ \geq 40 olan genç bireylerde ^{DOS}TNF- α düzeyi ile VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir korelasyon olduğunu, periodontal sağlıklı obez bireylerin ^{DOS}TNF- α düzeyinin normal ağırlıklı olanlarla kıyaslandığında daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda obez KP'li bireylerde lokal TNF- α düzeyinin obez olmayanlara göre daha yüksek olduğu obezitede özellikle TNF- α seviyesi açısından lokal bir proenflamatuvar durumun görüldüğü ileri sürülmüştür (9, 212). Çalışmamızda ObKP grubuna ait başlangıç serum TNF- α düzeyleri KP grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, ^{DOS}TNF- α düzeylerinin ise benzer olduğu görülmüştür. Obezitede adipoz dokunun artması makrofaj infiltrasyonu ve enflamasyonda artışla birlikte TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerde artışa neden olur.

Bu durum, daha önce yapılan, obezitede serum TNF- α seviyesinin arttığını rapor eden çalışmaların sonuçları (8, 10) ve bizim çalışmamızda elde ettiğimiz serum TNF- α seviyesine ait başlangıç bulguları ile uyumludur. Zimmermann ve ark. (9) obez gruplarda ^{DOS}TNF- α düzeyinin arttığını, fakat periodontitis varlığının önemli bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Hem Zimmermann ve ark. (9) hem de Gonçalves ve ark. (212) ^{DOS}TNF- α düzeyinin obeziteyle modifiye olduğunu ileri sürmüşlerdir ancak bulgularımız ^{DOS}TNF- α düzeyine obezitenin önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Serumdaki enflamatuvar durumun önemli bir belirteci olarak değerlendirilebileceğimiz TNF- α 'ya ait değerler obezitenin adipoz dokudan sitokin üretimini uyararak sistemik enflamatuvar duruma katkısı olabileceğini rapor eden bulgularla uyumludur. Bu sistemik etkinin aksine periodontal dokulardaki lokal etkisinin ise sınırlı olduğu görülmektedir. Çalışmamızda DOS'ta incelediğimiz parametrelerin miktarını konsantrasyon olarak değil süreyi esas alan total miktar olarak hesapladığımız için standart bir süre ile sınırlamış olduk. Bu nedenle DOS'taki miktarlar gruplar arasında benzer bulunmuş, obezitenin lokal enflamatuvar yanıt üzerine etkileri sistemik etkilerinden daha sınırlı bulunmuş olabilir.

Başarılı periodontal tedavinin periodontal hastalıklı bireylerde dolaşımdaki TNF- α konsantrasyonunu düşürdüğü gösterilmiştir (58). TNF- α düzeyinin azalması insülin direnci yoluyla obezitenin metabolik kontrolünü artırabilir. Obez bireylerde COPT'nin etkinliği üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde; Zuzva ve ark. (8) COPT sonrası hem ObKP hem de KP gruplarında, Altay ve ark. (10) ise sadece ObKP grubunda serum TNF- α düzeyinde anlamlı düşüşler olduğunu tespit etmişlerdir. Zuzva ve ark. (8) tedavi sonrası obez gruptaki sitokin değerlerinin daha yüksek bulunmasının obezite kaynaklı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Gonçalves ve ark. (212) ise COPT sonrası serum TNF- α düzeyinde her iki grupta da herhangi bir değişiklik olmadığını, ^{DOS}TNF- α düzeyinin sadece KP grubunda azaldığını tespit etmişlerdir. Tedavi sonrası 3, 6 ve 12. aylarda ^{DOS}TNF- α düzeyinin ObKP grubunda KP grubuna göre daha yüksek olduğunu, periodontal tedaviye rağmen obezitenin adipokin seviyelerini proenflamasyon yönünde düzenlediğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda tedavi sonrası yalnız ObKP grubunda hem DOS hem de serum TNF- α düzeyinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. ObKP grubunun serum TNF- α düzeyinde görülen azalma KP grubundan anlamlı derecede yüksek, ^{DOS}TNF- α düzeyinde görülen azalma ise gruplar arasında benzer bulunmuştur. Bu bulgular periodontal tedavi sonrasında

periodontal dokulardaki enflamatuvar durumun obeziteden etkilenmediğini göstermektedir. Bulgularımız daha önce ObKP'li hastalarda COPT'nin dolaşımdaki TNF- α düzeyini düşürdüğünü rapor eden çalışmalarla uyumludur (8, 10). Başlangıçta ObKP grubunun serum TNF- α düzeyi KP grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen periodontal tedavi sonrası gruplar arasında fark kalmamıştır. Literatürde periodontal enflamasyonun sistemik enflamasyonu da artırabileceğini rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (73, 74). Bu bulgulara dayanarak tedavi sonrası periodontal dokulardaki enflamasyonun azalması, ObKP grubunun serum TNF- α seviyesinde daha fazla azalmaya sebep olmuş olabilir.

Proenflamatuvar bir adipokin olan leptinin lokal ve sistemik immunoenflamatuvar cevap üzerinde de etkili bir rol oynadığı tespit edilmiş ve son zamanlarda üzerinde detaylı araştırmalar yapılmıştır. Serum leptin düzeyleri obezitede artarken kilo kaybı sonrasında azalır (57). Son yapılan çalışmalar visfatin, leptin ve adiponektin gibi adipokinlerin periodontal hücrelerde de üretildiğini ve periodontopatojen bakteriler tarafından düzenlendiğini göstermiştir (214). Birçok sistemik hastalıkta görüldüğü gibi, proenflamatuvar adipokinlerin artmış serum seviyeleri bireyleri periodontal enfeksiyon ve yıkıma daha duyarlı hale getirebilir.

Zimmermann ve ark. (9) serum leptin düzeyinin obez olan ve olmayan KP'li bireylerde benzer olduğunu, periodontitis ve obezitenin her ikisinin de leptin düzeyini artırabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bununla birlikte serum leptin düzeyinin obezlerde obez olmayanlardan önemli derecede yüksek olduğunu, serum leptin düzeyinin periodontitisten etkilenmediğini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (212, 213). ^{DOS}Leptin konsantrasyonu ve total miktarının ise ObKP ve KP gruplarında benzer olduğu bildirilmiştir (9, 212). Çalışmamızda tedavi öncesi ObKP grubunun DOS ve serum leptin düzeyi KP grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgular obez grupta hem lokal hem de sistemik düzeyde proenflamatuvar bir durumun varlığına işaret etmektedir. Leptin konak savunmasında rol oynadığı için enfeksiyonlarda, LPS ve TNF- α gibi proenflamatuvar uyarıcılara yanıt olarak leptin seviyesinin arttığı bildirilmiştir (215). Obezitede TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin artışına serbest yağ asitleri salınımında artış ve leptin gibi adipokinlerin düzensiz salgılanması eşlik eder (216). Bu bakımdan dolaşımdaki leptin seviyesine ait bulgularımız obez bireylerde, periodontitis olsun veya

olmasın, serum leptin düzeyinin arttığını rapor eden önceki çalışmaların bulgularıyla uyumludur (9, 10, 212, 213, 217).

Altay ve ark. (10) tedavi öncesi KP grubuna göre önemli derecede yüksek olan ObKP grubunun serum leptin düzeyinin tedavi sonrası anlamlı derecede azalarak her iki grubun leptin düzeyinin tedavi sonrası benzer seviyeye geldiğini rapor etmişlerdir. Gonçalves ve ark. (212) ise COPT sonrası serum leptin düzeyinde önemli bir değişiklik olmadığını, tedavi sonrası tüm kontrol zamanlarında serum leptin düzeyinin obez grupta obez olmayan gruba göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışma boyunca, özellikle serum leptin seviyesi göz önüne alındığında, obez bireylerde sistemik düzeyde uzun süreli proenflamatuvar bir durum görüldüğünü belirtmişlerdir. ^{DOS}Leptin konsantrasyonunun ise tedavi sonrası 12. ayda obez bireylerde başlangıca göre anlamlı derecede yükseldiği, total miktarın ise her iki grupta da değişmemiş olduğu görülmüştür (212). Çalışmamızda tedavi sonrası serum leptin düzeyinde her iki grupta da anlamlı derecede azalma tespit edilmiş, ^{DOS}leptin düzeyinde ise sadece KP'li grupta anlamlı derecede artış görülmüştür. Leptinin belirgin proenflamatuvar özelliklerine rağmen önceki çalışmalarda periodontal hastalık şiddeti ile ^{DOS}leptin konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (218). Tedavi sonrası ^{DOS}leptin düzeyine ait bulgularımız periodontal sağlıklı bireylerin DOS ve dişeti dokularında leptin düzeyinin periodontal hastalıklılara göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (218, 219). Bulgularımıza göre hem serum hem de ^{DOS}leptin düzeyinde tedavi sonrası görülen değişim miktarları gruplar arasında benzer bulunduğundan periodontal tedavinin lokal ve sistemik leptin düzeyleri üzerine etkisinin her iki grupta da benzer olduğu görülmektedir. Bu bulgular obez bireylerde periodontal yıkıma bir yatkınlık olmadığını ve periodontal tedaviye klinik cevabın iyi olduğunu göstermektedir.

Yüksek VKİ varlığında fazla miktarda TNF- α üreten, yüksek metabolik aktiviteli hücreler olan adipositlerin sayısı ve boyutunda artış görülmektedir. Kilo kaybı obezite ile ilişkili proenflamatuvar (CRP, TNF- α , IL-6 ve leptin) ve antiinflamatuvar (adiponektin) belirteçler düzeyinde enflamatuvar durumu iyileştirir (57). Çalışmamızda başlangıçta obez bireyler daha yüksek serum TNF- α ve leptin seviyesine sahipken, periodontal tedavi ile her iki proenflamatuvar belirteç de anlamlı derecede azalmıştır. ObKP grubundaki hastaların

çoğu ileri derecede olmayan sınıf I obez vakalardı ve periodontal tedavi sonrası 3 aylık dönemde VKİ değerlerinde önemli bir değişiklik görülmemiştir. Çalışma boyunca obezite durumunda herhangi bir değişiklik olmayıp sadece lokal periodontal enflamasyon tedavi edildiği için, enflamasyondaki azalma periodontal tedavinin sonucu olarak yorumlanabilir.

Yağ dokusundan salgılanan adiponektin ve rezistinin insülin direnci ve enflamasyon üzerine zıt etkileri olduğu rapor edilmiştir. Antienflamatuvar bir adipokin olan adiponektinin plazma seviyesi obezite ile negatif korelasyon gösterirken (220), periodontitiste de plazma adiponektin seviyesinin azaldığı, periodontal tedavi sonrası tekrar yükseldiği ileri sürülmüştür (214). Yapılan çalışmalarda adiponektinle TNF- α 'nın adipoz dokuda birbirlerinin üretimini ve fonksiyonunu bastırıldığı ileri sürülmüştür (208). Bazı araştırmacılar serum rezistin seviyesinin obezlerde arttığını ileri sürerken (221, 222), yapılan bir çalışmada yüksek insülin hassasiyeti olan atletlerde obezlere göre daha yüksek rezistin seviyesinin görüldüğü rapor edilmiştir (223). Shetty ve ark. (224) adiponektin ve rezistin obezite ve insülin direnciyle ilişkili olduğunu, VKİ'nin adiponektin düzeyi ile negatif, rezistin düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Vendrell ve ark. (225) morbid obez hastalarda serum leptin, adiponektin ve rezistin düzeylerinin nonmorbid obez hastalara oranla yüksek olduğunu göstermişlerdir. Hastaların zayıflaması ile insülin direnci ve leptin düzeyi azalırken, adiponektin düzeyi yükselmiştir. İnsülin direncindeki düzelme ile adiponektin düzeyindeki yükselme paralellik göstermiştir (225).

Obez olan ve olmayan KP'li bireylerde yapılan çalışmalarda serum adiponektin ve rezistin düzeylerinin ObKP ve KP gruplarında benzer olduğu rapor edilmiştir (9, 212, 213). Zimmermann ve ark. (9) periodontitisli gruplarda periodontal sağlıklılara göre rezistin düzeyinin yüksek, adiponektin düzeyinin düşük olduğunu, serum adiponektin ve rezistin düzeyinin obeziteden bağımsız olarak periodontal enflamasyonla modifiye olduğunu bildirmişlerdir. Mendoza-Azpur ve ark. (213) ise periodontitisin serum adiponektin seviyesini etkilemediğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda da tedavi öncesi serum adiponektin ve rezistin düzeyinde gruplar arasında herhangi bir fark bulunmamış olup bulgularımız serum adiponektin ve rezistin düzeylerinin ObKP ve KP gruplarında benzer olduğunu rapor eden önceki çalışmaların bulgularıyla uyumludur (9, 212, 213). Adiponektin ROT'un bastırılması, antienflamatuvar belirteçlerin uyarılması ve

proenflamatuvar belirteçlerin baskılanmasına neden olan antienflamatuvar etkilere sahiptir (226). Rezistin adezyon molekülleri ve diğer proenflamatuvar belirteçlerin üretimini uyararak antienflamatuvar etkileri engeller. Bu proenflamatuvar özellikleriyle uyumlu olarak DOS ve serum rezistin seviyesinin periodontitiste arttığı rapor edilmiştir (36, 48). Çalışmamızda serum rezistin ve adiponektin seviyelerine ait bulgular obezitenin bu adipokinlerin sistemik seviyesine önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Literatürde KP'li ve periodontal sağlıklı bireylerde periodontal tedavi sonrası serum adiponektin ve rezistin düzeylerinde önemli bir değişiklik olmadığı rapor edilmiştir (208, 209, 217, 227). COPT sonrası obez bireylerde serum adiponektin ve rezistin seviyelerinin incelendiği tek çalışmada, Gonçalves ve ark. (212) ObKP ve KP'li grupların serum adiponektin ve rezistin düzeylerini hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası 3, 6 ve 12. aylarda benzer bulmuşlardır. Tedavi sonrasındaki takip süresince hiçbir dönemde başlangıca göre önemli bir değişiklik olmadığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda tedavi sonrası 3. ayda sadece ObKP grubunda serum adiponektin düzeyinde anlamlı bir artış gözlenmiş, tedavi sonrasında serum adiponektin ve rezistin düzeyinde görülen değişim miktarı gruplar arasında benzer bulunmuştur. Obez bireylerde tedavi sonrası TNF- α düzeyinde azalma, adiponektin düzeyinde artış görülmesi bu iki adipokinin birbirlerinin üretimini ve fonksiyonunu bastırıldığı görüşünü desteklemektedir. Obez hastalarda TNF- α ve rezistin artması ile adiponektinde azalma proenflamatuvar sürecin tetiklenmesine yol açar. COPT sonrası 3. ayda adiponektin düzeyindeki bu artış obez bireylerde olumlu bir immünolojik yanıt geliştiğine işaret etmektedir. Bulgularımız obez grupta adiponektin ve rezistin sistemik düzeylerine bağlı ilave bir enflamatuvar durumun olmadığını, periodontal tedavinin her iki grupta da etkin olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamızdaki COPT sonrası ObKP'li grupta serum TNF- α , leptin ve adiponektin seviyelerine ait bulgular, obez olan/olmayan periodontitisli bireylerde farklı periodontal tedaviler sonrasında bazı proenflamatuvar adipokinlerde azalma, adiponektin düzeyinde artma olduğunu gösteren çalışmalarla uyumludur (8, 10, 209). Birlikte değerlendirildiğinde, bu bulgular obezitenin periodontitis gelişimini ve periodontal tedaviye cevabı olumsuz etkilemediğine işaret etmektedir.

Reaktif oksijen türlerinin çeşitli hastalıklar/durumlarda artması ve antioksidan kapasitenin azalması sonucu ortaya çıkan OS'un periodontitisin de dahil olduğu çeşitli hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığı düşüncesi, son yıllarda güçlenerek kabul görmüştür. Obez KP hastalarında OS parametrelerinde ne tür değişikliklerin meydana geldiğinin saptanması, obezite-periodontal hastalık ilişkisinde OS'un rolünü aydınlatacaktır. Bu çalışmada COPT'nin klinik parametreler ve adipokinler üzerindeki etkisinin yanı sıra, OS parametreleri üzerindeki sistemik ve lokal etkisinin incelenmesi de amaçlanmıştır.

Myeloperoksidaz patojenlerin öldürülmesine katkıda bulunan, ROT üreten bakterisidal bir enzimdir. Obezite düşük dereceli kronik bir enflamasyon durumu olduğundan, nötrofil kaynaklı enflamatuvar belirteçlerin obezite ve obezitenin metabolik sonuçlarını indükleyebileceği düşünülmektedir. Diyetle indüklenen obezitede adipoz dokuda nötrofil infiltrasyonu ve MPO aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (228). Prepubertal obez çocuklarda yapılan bir çalışmada artmış plazma MPO konsantrasyonunun enflamasyonla önemli derecede ilişkili olduğu tespit edilmiştir (229). Son yapılan çalışmalarda obez erişkinlerde MPO düzeyinde artış görüldüğü rapor edilmiştir. Zur ve ark. (230) obez bireylerdeki plazma MPO düzeyinin obez olmayanlara göre önemli derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Andrade ve ark. (231) nötrofil aktivitesinin bir belirteci olarak plazma MPO aktivitesinin obez bireylerde daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda ObKP ve KP gruplarının başlangıç DOS ve serum MPO seviyeleri benzer bulunmuştur. Hastalıklı bölgelerde MPO'nun artması doku içine nötrofil infiltrasyonunu gösterirken, MPO varlığı kaçınılmaz olarak HOCl ve diğer ROT'un lokal olarak üretildiğini ve bu bölgelerde potansiyel oksidatif yük ve doku hasarının arttığını göstermektedir (232). ObKP grubunda, KP grubuna göre ^{DOS}MPO aktivitesinde fark olmamasını, nötrofillerin enflamasyon bölgesinde bulunabileceği ve obez bireylerdeki nötrofil fonksiyonunun sağlıklı bireylerle benzer olabileceği şeklinde açıklayabiliriz.

Periodontal hastalıklı bölgelerde MPO aktivite artışı ve tedavi sonrası aktivitede azalma yıkıcı periodontal hastalıklarda MPO'nun rolünü desteklemektedir (233, 234). Yapılan çalışmalarda KP'li hastaların ^{DOS}MPO düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, COPT sonrası anlamlı derecede azaldığı rapor edilmiştir (235, 236).

Bevilacqua ve ark. (237) ise yalnız COPT ve COPT ile birlikte topikal hyaluronik asit uygulanan KP hastalarında, her iki grupta da, ^{DOS}MPO seviyelerinde tedavi sonrası 1.haftada anlamlı bir düşüş, 45.günde ise artış olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda tedavi sonrası her iki grupta da ^{DOS}MPO seviyesinde anlamlı düzeyde azalma görülmüş olup, gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında MPO düzeylerinde görülen azalma miktarı benzer bulunmuştur. Bulgularımız hem ObKP hem de KP gruplarında cep/oluk içine doğru aynı düzeyde nötrofil göçünün olduğunu, periodontal tedavinin bu enflamatuvar durumu ve lokal MPO düzeyini azaltmada etkin olduğunu göstermektedir. Tedavi sonrası ^{DOS}MPO düzeylerinin azalması, önceki çalışmalarda olduğu gibi, periodontal hastalık varlığı ile lokal MPO aktivite düzeyi arasında bir ilişkinin varlığını göstermektedir. Tedavi sonrasında serum MPO düzeyinde ise her iki grupta da önemli bir değişiklik görülmemiştir.

Hücreler sürekli OS tehdidinden kendilerini korumak için antioksidan savunma sistemleri geliştirmiştir. SOD süperoksit radikalının daha az reaktif hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen ve hücreyi ROT'tan koruyan en önemli antioksidan enzimdir (124, 128, 238). Serbest oksijen radikallerine karşı savunmada, hücre içi antioksidan enzimler içerisinde SOD'un ilk basamak olabileceği düşünülmektedir (239). SOD insan periodontal ligamentinde de tespit edilmiştir ve gingival fibroblastlardan süperoksit salınımına karşı önemli bir defans mekanizması göstermektedir (240).

Obezitede adipokinlerle birlikte ROT da yoğun olarak üretilmekte (22, 24), antioksidan savunma zayıflamakta (25, 241) ve sistemik OS artmaktadır. Obezitede yağ dokusunda makrofaj infiltrasyonu, enflamatuvar sitokinlerin yüksek miktarda salınımı sonucunda serbest radikallerin artışına yol açar (242). Dolayısıyla sitokin konsantrasyonundaki yükselme OS artışından sorumludur. Ayrıca obez bireylerde SOD, katalaz ve GSH-Px gibi antioksidanların aktivitesinin kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğu rapor edilmiştir (25, 241, 243). Nunes ve ark. (244) obez adolesanlarda egzersiz, grup terapisi ve beslenme eğitiminden oluşan interdisipliner tedavinin OS parametreleri ve antienflamatuvar cevap üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında 6 ay sonunda SOD aktivitesinde önemli bir artış tespit etmişlerdir. Bu bulguların aksine morbid obezite ve bariatrik cerrahinin uyarılmış ve uyarılmamış

tükürükte antioksidan/oksidan denge üzerine etkisinin incelendiği çalışmada Knaś ve ark. (245) sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında morbid obezlerde SOD total miktarının anlamlı düzeyde yüksek olduğunu, bariatrik cerrahi sonrası önemli derecede azaldığını rapor etmişlerdir. Obez bireylerde artmış SOD miktarının artan süperoksit anyonlarına karşı savunma amaçlı olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda başlangıçta ObKP grubundaki bireylerde KP grubuna kıyasla ^{DOS}SOD düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Serumda ise iki gruptaki SOD düzeyleri benzer bulunmuştur. Obezitede kronik enflamasyon ve OS varlığı sonucu süperoksit radikali üretimindeki artışa karşı adaptif bir yanıt olarak SOD aktivitesinin artabileceğini rapor eden Knaś ve ark. (245)'nin düşünceleri bu bulguları açıklayabilir. İnsan periodontal ligamentinde SOD varlığı ve enflamasyon sırasında bakteriyel LPS'lerin gingival fibroblastlardan süperoksit salınımını uyarması, önemli bir savunma mekanizması olarak SOD aktivitesini artırmış olabilir.

Literatürde mekanik periodontal tedavinin OS parametreleri üzerindeki etkilerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (20, 116, 139, 246). Wei ve ark. (128) KP'li bireylerde DOS ve serum SOD düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, periodontal tedavi sonrası anlamlı derecede azaldığını rapor etmişlerdir. Başlangıçta hastalıklı bölgeye toplanan nötrofiller tarafından üretilen süperoksit artışının OS'a, bunun da ROT-antioksidan dengesi kurulabilmesi için SOD üretiminde artışa neden olmuş olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bulgularımız her iki grupta da tedavi sonrası periferik SOD seviyesinde herhangi bir değişiklik olmadığını, lokal SOD seviyesinde ise anlamlı düzeyde bir artış olduğunu göstermektedir. Bu bulgular periodontal tedavinin klinik parametrelerdeki iyileşmeyle birlikte lokal antioksidan savunmayı artırdığına işaret etmektedir. Çalışmamızda ^{DOS}SOD seviyesindeki artışın ObKP grubunda KP grubuna göre daha az olması obezitenin antioksidan seviyesindeki artışı sınırladığını göstermektedir. Literatürde ObKP'li hastalarda mekanik tedavinin antioksidan savunma üzerine etkilerini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bulgularımızı karşılamıyoruz ancak tedavi sonrası değerlerin yükselmesi periodontal sağlıklı bireylerde SOD seviyesinin daha yüksek olduğunu (124, 247-249) ve periodontal tedavi sonrası antioksidan savunmanın arttığını (20, 250) bildiren çalışmaların bulgularıyla uyumlu görünmektedir. COPT lokal SOD seviyesini modifiye ederek antioksidan kapasiteyi kontrol edip düzenlemiş görünmektedir.

Codoñer-Franch ve ark. (251) NO sentezinin şiddetli obez çocuklarda arttığını, bu durumun abdominal obezite, OS ve enflamatuvar belirteçlerin bir göstergesi olduğunu rapor etmişlerdir. Cătoi ve ark. (252) morbid obez hastalarda kronik enflamasyonun bir belirteci olarak artmış OS seviyesi ile birlikte NO üretiminin arttığını, bariatrik cerrahi sonrası NO seviyesinin 6. ayda azalıp, 12. ayda tekrar başlangıç seviyesine yükseldiğini bildirmişlerdir. Bu bulguların aksine obez bireylerde serum NO düzeyinin VKİ ile ilişkili olarak sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu, obezitede olası bir OS, enflamasyon ve endotel disfonksiyonu etkileşimi olabileceğini öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (253, 254). Lin ve ark. (255) ise morbid obez bireylerde NO düzeyinin kontrol grubu ile benzer olduğunu, bu durumun iNOS enziminin aşırı ekspresyonundan kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Aynı araştırmacılar bariatrik cerrahi sonrası hala obez olan bireylerde NO üretiminin anlamlı derecede azalarak obezlerdeki olağan seviyesini yansıttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda başlangıç DOS ve serum NO değerleri ObKP ve KP grupları arasında benzer bulunmuştur. Obez bireylerde normal ağırlıklılara göre NO düzeyinin arttığını (244, 251, 252), azaldığını (253, 254) ve değişmediğini (255) gösteren çelişkili veriler bulunmaktadır. NO sentezi nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından düzenlenir. Obezlerde artmış LDL/HDL oranı ve insülin direnci, azalmış adiponektin konsantrasyonu eNOS aktivitesinde düşüşe neden olurken, enflamasyon iNOS aktivitesinde artışa neden olur. Obez bireylerde eNOS aracılığıyla azalan NO üretimi iNOS tarafından dengelenmiş ve obez olmayanlarla benzer düzeye gelmiş olabilir. Normal günlük gıdaların NO tarafından oluşturulandan daha fazla nitrat içerdiği, diyet kaynaklı nitratın kan konsantrasyonuna önemli ölçüde katkısı olabileceği bildirilmiştir (256). Kan örnekleri nispeten uzun bir açlık sonrası alınmış olmasına rağmen besinlerdeki nitrat miktarı da bulgularımızı etkilemiş olabilir. Ayrıca obezitenin erken dönemlerinde erken bir adaptif cevap olarak NO sentezinin artıp daha sonra azalabileceği ileri sürülmüştür (251). NO üretimindeki değişikliklerin NOS aktivitesi ve ekspresyonunu düzenleyen faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklandığı ve obezite süreci boyunca değişebileceği gerçeği bulgularımızın gruplar arasında benzer olmasını açıklamaktadır.

Güllü ve ark. (257) enflame periodontal dokularda iNOS ekspresyonunun güçlü olduğunu, COPT sonrası yapılan dişeti biyopsilerinde iNOS ekspresyonunun azaldığını rapor etmişlerdir. Özer ve ark. (258) gingivitis, KP ve sağlıklı bireyleri inceledikleri

çalışmada gingival ve tükürük NO düzeyinin gingivitis grubunda en yüksek, periodontitis grubunda ise en düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Periodontal tedavi sonrası tükürük NO düzeyinin gingivitis grubunda anlamlı derecede azaldığını, periodontitis grubunda yükseldiğini bildirmişlerdir. Gingival NO düzeyi ise hem gingivitis hem de periodontitis grubunda önemli derecede azalmıştır (258). Çalışmamızda tedavi sonrası 3. ayda serum NO düzeyi KP grubunda, ^{DOS}NO düzeyi ise ObKP grubunda anlamlı derecede azalmıştır. Tedavi sonrası hem DOS hem de serum NO düzeylerinde görülen azalma miktarının gruplar arasında benzer bulunması periodontal tedavinin lokal ve sistemik NO düzeyleri üzerine etkisinin her iki grupta da benzer olduğunu göstermektedir.

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu lipid peroksidasyonu ve ROT oluşumu ile hücre hasarına yol açması şeklinde tanımlanabilir. Bu durum birçok hastalığın patogeneğinde kritik öneme sahip bir olaydır. Oksidatif stresin periodontal doku hasarında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (19). Obez bireylerde yağ dokusunda makrofajların artışı TNF- α ve IL-6 salınımında artışa, adiponektin ve IL-10 salınımında azalmaya yol açarak enflamasyona neden olur. Enflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonundaki yükselme serbest radikallerin artışına yol açar (242). Organizmada bu zararlı radikallerin etkileri ile başa çıkmak için çeşitli enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Obez bireylerde OS'un arttığı, antioksidan savunmanın azaldığı gösterilmiştir (22, 25, 241). Diğer yandan güncel çalışmalar obezitenin lokal oksidatif parametreleri etkileyerek periodontal dokuların yıkımına katkı sağlayabileceğini öne sürmektedir (28, 29). Obezite; periodontal hastalığın başlaması, ilerlemesi ve şiddetinde azalmış antioksidan kapasite ve/veya artmış OS nedeniyle potansiyel bir risk faktörü olabilir.

Total antioksidan seviye ölçümü henüz keşfedilmemiş antioksidan türlerinin etkilerini de gösterdiği düşünülen, incelenen biyolojik örneklerdeki antioksidanların tümünü yansıtan biyokimyasal bir parametredir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerin TAS değerlerinin obez olmayanlara göre önemli derecede daha düşük olduğu, TAS'ın BÇ, KÇ ve VKİ ile negatif korelasyon gösterdiği, özellikle abdominal obezitenin artmış OS ve azalmış TAS ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (259, 260). Knaš ve ark. (245) sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında morbid obezlerde TAS'ın anlamlı düzeyde düşük olduğunu,

bariatrik cerrahi sonrası önemli derecede arttığını rapor etmişlerdir. Tüm bu bulgular obezitede artmış OS ve azalmış sistemik antioksidan savunma varlığına işaret etmektedir. Bu çalışmaların aksine Gunjalli ve ark. (261) kilolu ve obez çocuklarda tükürük TAS değerlerinin kontrol grubuna göre önemli derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumun olası nedeninin bitkisel besinler ve antioksidanlarca zengin bir diyetle beslenmeleri olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Codoñer-Franch ve ark. (147) obez çocuklarda OS parametrelerinin yüksek olduğunu; antioksidanlardan glutatyon peroksidaz aktivitesinin arttığını, α -tocopherol ve β -karoten düzeylerinin ise kontrol grubu ile benzer olduğunu saptamışlardır. Bir başka çalışmada metabolik sendromlu çocuklarda TAS'ın arttığı, obezlerle kontrol grubunun ise TAS değerlerinin benzer olduğu rapor edilmiştir (262). Bu durumun organizmanın oksidan sisteme karşı verdiği etkili bir cevabı olarak değerlendirilebileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda tedavi öncesi DOS ve serum TAS değerleri ObKP grubunda KP grubuna göre daha düşük olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Antioksidan sistemin antioksidanlar birlikte çalıştığında optimal korumayı sağladığı kanıtlanmıştır. TAS antioksidanların tümünün total etkisini yansıtan bir parametre olduğundan, SOD gibi bazı antioksidanların seviyesindeki artış diğer antioksidanların seviyesindeki azalmayla kompanse edilmiş olabilir. Çalışmamızda obez bireylerde artmış TOS değerleri OS düzeyinin yüksek olduğuna işaret ederken, koruyucu mekanizmaların çalışması sonucu oksidan sisteme karşı güçlü bir tepki olarak TAS azalmayıp gruplar arasında benzer bulunmuş olabilir. Ayrıca Gunjalli ve ark. (261)'nin çalışmasında vurgulandığı gibi bireylerin diyet içeriğinin bitkisel besinler ve antioksidanlardan zengin olması da bulgularımızı etkilemiş olabilir.

Chapple ve ark. (20) KP'li bireylerde başlangıç serum TAS değerlerinin periodontal sağlıklılarla benzer olduğunu, periodontal tedavi sonrası 3. ayda belirgin bir değişim görülmediğini rapor etmişlerdir. ^{DOS}TAS değerlerinin ise başlangıçta KP'li bireylerde daha düşük olduğunu, başarılı periodontal tedaviyi takiben artarak sağlıklı bireylerdeki değerlere ulaştığını bildirmişlerdir. Guentsch ve ark. (116) sigara ve/veya periodontitis gruplarında sağlıklı kontrollere göre azalmış tükürük TAS değerlerinin COPT'den sonra değişmediğini rapor etmişlerdir. Abou Sulaiman ve ark. (250) KP'li bireylerde, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, serum TAS'ın belirgin derecede düşük olduğunu, COPT'den bir ay

sonra önemli derecede arttığını rapor etmişlerdir. Çalışmamızın bulguları değerlendirildiğinde, her iki grupta da hem lokal hem periferal TAS başlangıca göre COPT sonrası anlamlı derecede artmış olup, her iki grupta da tedavi sonrası görülen artış benzer bulunmuştur. Bu durum obezitenin antioksidan savunma üzerine olumsuz bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Enflamatuvar cevabın bir parçası olarak artmış ROT ile birlikte proenflamatuvar bir ortamın oluşması obezitede prooksidan durumun görülmesine neden olur. Hedefi ROT'u ortadan kaldırmak olan antioksidanların genel durumunu değerlendirmek için TAS kullanılırken, benzer şekilde TOS da oksidanların seviyesini belirlemek için kullanılır. Farklı oksidan moleküllerin ölçümü ayrı ayrı yapılabilir fakat bu pratik değildir, zaman alıcıdır, pahalıdır, yoğun emek ve komplike teknikler gerektirir. TOS ölçümü, farklı oksidan moleküllerin oksidatif etkinliklerinin yanı sıra bu moleküllerin birbirleriyle olası etkileşimleri sonucu ortaya çıkan toplam oksidatif etkiyi yansıtan pratik, güncel ve güvenilir bir biyokimyasal yöntemdir. Bu nedenle, TOS tayininin, diğer yöntemlere göre daha üstün bir yöntem olduğu düşünülmektedir (131).

Yapılan çalışmalarda obez bireylerde kontrol grubu ile kıyaslandığında antioksidatif parametrelerin düşük, oksidatif parametrelerin ise yüksek olduğu rapor edilmiştir (25, 263). Obez hastalarda diyet ve egzersiz tedavisi ile vücut ağırlığının ve yağ dokusunun azalması sonucu TOS'un azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (151). Morbid obez hastalarda TOS değerlerini bariatrik cerrahi öncesi ve sonrasında değerlendiren Cătoi ve ark. (252) ile Knaś ve ark. (245) obezlerde normal ağırlıklı bireylere göre serum TOS'un daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Bariatrik cerrahi sonrası Cătoi ve ark. (252) önemli bir değişiklik görülmediğini, Knaś ve ark. (245) ise cerrahi sonrası TOS'un önemli derecede azaldığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ^{DOS}TOS değeri gruplar arasında benzer, serum TOS ise ObKP grubunda daha yüksek bulundu. Bu durum sistemik oksidatif seviyenin obezite ile modifiye olduğunu, lokal oksidatif seviyenin ise obeziteden etkilenmediğini düşündürmektedir. Bulgularımız obezite varlığında ROT üretiminde ve buna bağlı olarak lipit peroksidasyonunda artış görüldüğünü, OS'un arttığını bildiren çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu görünmektedir (22, 24, 147).

Literatürdeki çalışmalar periodontal tedavi sonrası DOS ve serum TOS değerlerinin anlamlı derecede azaldığını göstermektedir (128, 264). Wei ve ark. (128) KP'li bireylerde periodontal sağlıklı bireylere göre yüksek bulunan DOS ve serum TOS'un periodontal tedavi sonrası anlamlı derecede azaldığını, COPT'nin lokal ve sistemik TOS'u modifiye ederek bireyin antioksidan kapasitesini düzenleyip kontrol edebileceğini rapor etmişlerdir. Bulgularımız değerlendirildiğinde tedavi sonrası ^{DOS}TOS her iki grupta da anlamlı düzeyde azalırken, serum TOS sadece KP grubunda azalmıştır. Bu durum sistemik oksidatif seviyenin obezite ile modifiye olduğunu, lokal oksidatif seviyenin ise obeziteden etkilenmediğini gösteren başlangıçtaki TOS değerlerimizle uyumlu görünmektedir. Tedavi sonrası hem DOS hem de serum TOS değerlerinde görülen azalma miktarının her iki grupta da benzer olması obezitenin tedavi etkinliğine negatif bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Bugünkü bilgilerimiz dahilinde literatürde ObKP'li hastalarda oksidan seviye ve antioksidan kapasitenin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmadığından bulgularımızı karşılayamıyoruz, ancak bulgularımız sistemik ve lokal TOS'un COPT sonrası azaldığını gösteren literatürdeki çalışmalarla uyumludur.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Çalışmamızda KP grubunun metabolik değerlerinin tedavi sonrası 3. ayda değerlendirilmemiş olması bir eksiklik. İlave olarak biyokimyasal bulgulara ait verilerde gruplar arasındaki farklılıkların sınırlı olmasının katılımcıların çoğunun hafif obez bireylerden oluşmasından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Sınıf III obez bireylerin değerlendirileceği bir çalışma grubu ile bu konuda daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Obez ve obez olmayan KP'li bireylerde COPT uygulamasının periodontal iyileşme, sistemik ve lokal adipokin ve OS belirteçleri üzerine etkisinin incelendiği çalışmamızın sınırları içinde şu sonuçlara varılmıştır;

1. Obez bireylerde COPT'nin AKŞ ve Hba_{1c} düzeylerinde anlamlı bir azalmaya neden olduğu, lipit parametrelerinde ise herhangi bir değişiklik olmadığı görüldü. Bu sonuç COPT'nin obez bireylerde AKŞ ve Hba_{1c} seviyesinin kontrolünde faydalı olabileceğini göstermektedir.

2. Obez olan ve olmayan bireylerde tedavi sonrası klinik parametrelerde ve DOS miktarında anlamlı azalmalar tespit edilip, COPT'nin önemli derecede klinik iyileşmeye sebep olduğu görüldü.

3. Tedavi sonrası DOS miktarı ve klinik periodontal parametrelerdeki değişimin gruplar arasında benzer olması, obezitenin periodontal iyileşme üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığına işaret edebilir.

4. Tedavi öncesi serum TNF- α ve leptin düzeylerinin ObKP'li grupta daha yüksek olması obezitenin sistemik enflamatuvar yanıtı etkileyebileceğini göstermektedir.

5. Serum TAS başlangıçta gruplar arasında farklılık göstermezken periodontal tedavi sonrası her iki grupta da istatistiksel önemle arttığı görüldü. Bu durum obezitenin antioksidan seviye ve tedavi etkinliği üzerine önemli bir etkisinin olmayabileceğini göstermektedir.

6. Tedavi öncesi serumda incelenen oksidan belirteçlerden TOS ObKP grubunda daha yüksek bulundu. NO ve TOS'un yalnız KP'li grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü. Bu bulgular obezitenin oksidan sistem üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir.

7. Bu çalışmada DOS'ta değerlendirilen enflamatuvar belirteçlerden TNF- α ve leptin seviyelerine ait bulgular, obezitenin lokal enflamatuvar yanıt üzerine etkilerinin sistemik etkilerinden daha sınırlı olabileceğini göstermiştir.

8. Dişeti oluşu sırasında antioksidan belirteç olarak incelenen SOD ve TAS'ın periodontal tedavi sonrası her iki grupta da artması obezitenin lokal antioksidan savunma üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını gösterebilir.

9. Genel olarak oksidan belirteçlerin DOS düzeylerinin tedavi sonrası azaldığı, ObKP ve KP grupları arasında herhangi bir fark olmadığı görüldü.

10. Dişeti oluşu sırasında incelediğimiz parametrelerdeki değişimin obeziteden serumdaki kadar etkilenmediği tespit edildi. DOS içeriğinin periodontal tedaviden daha fazla etkilendiği, bu nedenle lokal dokuların enflamatuvar durumunun değerlendirilmesinde DOS'un daha önemli olduğu görüldü.

11. Obez grupta tüm OS belirteçlerinin DOS seviyelerinde tedavi sonrası olumlu değişiklikler gözlenmesi COPT'nin obez bireylerde OS parametreleri üzerinde lokal olarak etkin olduğunu göstermektedir. Serumda ise sadece TAS değerlerinde anlamlı bir artış olması tedavinin sistemik etkinliğinin sınırlı olduğuna işaret etmektedir.

12. Bu çalışmanın bulguları COPT'nin obez olan ve olmayan KP hastalarında hem lokal hem de sistemik açıdan olumlu katkılar sağladığını göstermektedir.

13. Obezite ile periodontal hastalık arasındaki ilişkinin belirlenebilmesi ve bu ilişkinin mekanizmalarına tam olarak açıklık getirilebilmesi için, daha ileri seviyedeki obezite vakalarının uzun sürelerle takip edildiği başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Obesity. <http://www.who.int/topics/obesity/en/> Son erişim tarihi: 20.06.2015.
2. World Health Organization. Obesity and overweight.Fact sheet N°311, Updated January 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Son erişim tarihi: 12.10.2015.
3. Satman İ, Turdeb II Çalışma Grubu. TURDEP-II Sonuçları. Türk Endokronoloji ve Metabolizma Derneği [homepage on the Internet]: http://www.turkendokrin.org/files/TURDEP_II_2011.pdf. Son erişim tarihi:16.05.2011.
4. Perlstein MI, Bissada NF. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977, 43(5): 707-19.
5. Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M. Obesity and periodontitis. *N Engl J Med* 1998, 339(7): 482-3.
6. Lundin M, Yucel-Lindberg T, Dahllöf G, Marcus C, Modéer T. Correlation between TNFa in gingival crevicular fluid and body mass index in obese subjects. *Acta Odontol Scand* 2004, 62(5): 273-7.
7. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* 2005, 76(11-s): 2075-84.
8. Zuza EP, Barroso EM, Carrareto ALV, Pires JR, Carlos IZ, Theodoro LH, et al. The role of obesity as a modifying factor in patients undergoing non-surgical periodontal therapy. *J Periodontol* 2011, 82(5): 676-82.
9. Zimmermann GS, Bastos MF, Dias Goncalves TE, Chambrone L, Duarte PM. Local and circulating levels of adipocytokines in obese and normal weight individuals with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2013, 84(5): 624-33.
10. Altay U, Gürgen CA, Ağbaht K. Changes in inflammatory and metabolic parameters after periodontal treatment in patients with and without obesity. *J Periodontol* 2013, 84(1): 13-23.
11. Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawski EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol* 2003, 74(5): 610-5.
12. Ritchie CS. Obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000* 2007, 44(1): 154-63.

13. Pischon N, Heng N, Bernimoulin J-P, Kleber B-M, Willich S, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res* 2007, 86(5): 400-9.
14. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115(5): 911-9.
15. Dalla Vecchia CF, Susin C, Rösing CK, Oppermann RV, Albandar JM. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *J Periodontol* 2005, 76(10): 1721-8.
16. Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol* 2011, 38(s11): 60-84.
17. Armitage, GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2004, 34: 9-21.
18. Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF. Principles of periodontology. *Periodontol 2000* 2013, 61(1): 16-53.
19. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000* 2007, 43(1): 160-232.
20. Chapple I, Brock G, Milward M, Ling N, Matthews J. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol* 2007, 34(2): 103-10.
21. Waddington R, Moseley R, Embery G. Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Dis* 2000, 6(3): 138-51.
22. Suzuki K, Ito Y, Ochiai J, Kusuhara Y, Hashimoto S, Tokudome S, et al. Relationship between obesity and serum markers of oxidative stress and inflammation in Japanese. *Asian Pac J Cancer Prev* 2003, 4(3): 259-66.
23. Shin JY, Kim SY, Jeung MJ, Eun SH, Woo CW, Yoon S-Y, et al. Serum adiponectin, C-reactive protein and TNF- α levels in obese Korean children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008, 21(1): 23-30.
24. Patel C, Ghanim H, Ravishankar S, Sia CL, Viswanathan P, Mohanty P, et al. Prolonged reactive oxygen species generation and nuclear factor- κ B activation after a high-fat, high-carbohydrate meal in the obese. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92(11): 4476-9.

25. Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Sanisoglu SY, Bolu E, et al. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem* 2002, 35(8): 627-31.
26. Boesing F, Patiño J, Da Silva V, Moreira E. The interface between obesity and periodontitis with emphasis on oxidative stress and inflammatory response. *Obes Rev* 2009, 10(3): 290-7.
27. Baltacıoğlu E, Yuva P, Aydın G, Alver A, Kahraman C, Karabulut E, et al. Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease? *J Periodontol* 2014, 85(10): 1432-41.
28. Azuma T, Tomofuji T, Endo Y, Tamaki N, Ekuni D, Irie K, et al. Effects of exercise training on gingival oxidative stress in obese rats. *Arch Oral Biol* 2011, 56(8): 768-74.
29. Tomofuji T, Yamamoto T, Tamaki N, Ekuni D, Azuma T, Sanbe T, et al. Effects of obesity on gingival oxidative stress in a rat model. *J Periodontol* 2009, 80(8): 1324-9.
30. Organization WH. Global database on body mass index. 2012.
31. Hellerstein MK, Parks EJ. *Obesity & Overweight*. In: Gardner DG, Shobeck D; eds. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8th ed. New York, USA; The McGraw-Hill Companies; 2007.
32. Ergün A. Yağ Hücrelerinden Etkilenen Maddeler, Rezistin ve İnsülin Direnci. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2003, 56(01): 25-30.
33. Guzik T, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines novel link between inflammation. *J Physiol Pharmacol* 2006, 4: 505-28.
34. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes care* 2003, 26(8): 2442-50.
35. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004, 291(14): 1730-7.
36. Saito T, Yamaguchi N, Shimazaki Y, Hayashida H, Yonemoto K, Doi Y, et al. Serum levels of resistin and adiponectin in women with periodontitis: the Hisayama study. *J Dent Res* 2008, 87(4): 319-22.
37. Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets* 2004, 5(3): 241-50.

38. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The biology of leptin: a review. *J Anim Sci* 1998, 76(5): 1405-20.
39. Frühbeck G, Jebb S, Prentice A. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol* 1998, 18(5): 399-419.
40. Brabant G, Horn R, Von Zur Mühlen A, Mayr B, Wurster U, Heidenreich F, et al. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia* 2000, 43(4): 438-42.
41. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000, 68(4): 437-46.
42. Włodarski K, Włodarski P. Leptin as a modulator of osteogenesis. *Ortop Traumatol Rehabil* 2008, 11(1): 1-6.
43. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin Acts on Human Marrow Stromal Cells to Enhance Differentiation to Osteoblasts and to Inhibit Differentiation to Adipocytes 1. *Endocrinology* 1999, 140(4): 1630-8.
44. Marie P, Debiais F, Cohen-Solal M, De Vernejoul M. New factors controlling bone remodeling. *Joint Bone Spine* 1999, 67(3): 150-6.
45. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002, 17: 200-9.
46. Reseland JE, Syversen U, Bakke I, Qvigstad G, Eide LG, Hjertner Ø, et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* 2001, 16(8): 1426-33.
47. Rajala MW, Lin Y, Ranalletta M, Yang XM, Qian H, Gingerich R, et al. Cell type-specific expression and coregulation of murine resistin and resistin-like molecule- α in adipose tissue. *Mol Endocrinol* 2002, 16(8): 1920-30.
48. Furugen R, Hayashida H, Yamaguchi N, Yoshihara A, Ogawa H, Miyazaki H, et al. The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in elderly Japanese. *J Periodontal Res* 2008, 43(5): 556-62.
49. Mojiminiyi O, Abdella N. Associations of resistin with inflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2007, 67(2): 215-25.

50. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine–endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 314(2): 415-9.
51. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007, 18(3): 313-25.
52. Tsigos C, Kyrou I, Chala E, Tsapogas P, Stavridis JC, Raptis SA, et al. Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. *Metabolism* 1999, 48(10): 1332-5.
53. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005, 96(9): 939-49.
54. Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- α implications for insulin resistance. *Diabetes* 2002, 51(11): 3176-88.
55. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E, et al. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000, 101(18): 2149-53.
56. Simons PJ, van den Pangaart PS, van Roomen CP, Aerts JM, Boon L. Cytokine-mediated modulation of leptin and adiponectin secretion during in vitro adipogenesis: evidence that tumor necrosis factor- α -and interleukin-1 β -treated human preadipocytes are potent leptin producers. *Cytokine* 2005, 32(2): 94-103.
57. Forsythe LK, Wallace JM, Livingstone MBE. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutr Res Rev* 2008, 21(02): 117-33.
58. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor- α in a 2-way relationship. *J Periodontol* 2003, 74(1): 97-102.
59. Cutler CW, Shinedling EA, Nunn M, Jotwani R, Kim B-O, Nares S, et al. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? *J Periodontol* 1999, 70(12): 1429-34.

60. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999, 282(22): 2131-5.
61. Rexrode KM, Pradhan A, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol* 2003, 13: 674-82.
62. Moon Y-S, Kim D-H, Song D-K. Serum tumor necrosis factor- α levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism* 2004, 53(7): 863-7.
63. Ekuni D, Yamamoto T, Koyama R, Tsuneishi M, Naito K, Tobe K. Relationship between body mass index and periodontitis in young Japanese adults. *J Periodontal Res* 2008, 43(4): 417-21.
64. Pataro AL, Costa FO, Cortelli SC, Cortelli JR, Abreu MHNG, Costa JE. Association between severity of body mass index and periodontal condition in women. *Clin Oral Investig* 2012, 16(3): 727-34.
65. Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2010, 81(12): 1708-24.
66. Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev* 2011, 12(5): e381-e404.
67. Keller A, Rohde JF, Raymond K, Heitmann BL. Association Between Periodontal Disease and Overweight and Obesity: A Systematic Review. *J Periodontol* 2015, 86(6): 766-76.
68. Papageorgiou SN, Reichert C, Jäger A, Deschner J. Effect of overweight/obesity on response to periodontal treatment: systematic review and a meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2015, 42(3): 247-61.
69. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes role of free fatty acids and tumor necrosis factor α . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25(10): 2062-8.
70. Iacopino A. Relationship between obesity and periodontal disease: increasing evidence. *J Can Dent Assoc* 2009, 75(2): 92-3.
71. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996, 2(7): 800-3.

72. Nishimura F, Iwamoto Y, Soga Y. The periodontal host response with diabetes. *Periodontol 2000* 2007, 43(1): 245-53.
73. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology* 2006, 94(1): 10-21.
74. Paquette DW, Brodala N, Nichols TC. Cardiovascular disease, inflammation, and periodontal infection. *Periodontol 2000* 2007, 44(1): 113-26.
75. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev* 2001, 14(4): 727-52.
76. Kinane DF, Mark Bartold P. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol 2000* 2007, 43(1): 278-93.
77. Novak MJ, Novak KF. Chronic Periodontitis. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA (Eds). *Carranza's Clinical Periodontology*, 11th ed. Philadelphia, WB Saunders Elsevier Co., 2012: 367-73.
78. Page RC. Gingivitis. *J Clin Periodontol* 1986, 13(5): 345-55.
79. Haffajee AD, Socransky SS. Microbiology of periodontal diseases: introduction. *Periodontol 2000* 2005, 38(1): 9-12.
80. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000* 1997, 14(1): 9-11.
81. Berezow AB, Darveau RP. Microbial shift and periodontitis. *Periodontol 2000* 2011, 55(1): 36-47.
82. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000* 1997, 14(1): 33-53.
83. Reddy MS, Geurs NC, Jeffcoat RL, Proskin H, Jeffcoat MK. Periodontal disease progression. *J Periodontol* 2000, 71(10): 1583-90.
84. Liu YCG, Lerner UH, Teng YTA. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontol 2000* 2010, 52(1): 163-206.
85. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A. Cardiovascular diabetology in the core of a novel interleukins classification: the bad, the good and the aloof. *Cardiovasc Diabetol* 2003, 2(1): 11.
86. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998, 9(3): 248-66.

87. Gemmell E, Carter C, Seymour G. Chemokines in human periodontal disease tissues. *Clin Exp Immunol* 2001, 125(1): 134-41.
88. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000* 1997, 14(1): 112-43.
89. Santos-Rosa M, Bienvenu J, Whicher J. Cytokines. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry* Ed. by Burtis CA and Ashwood ER. 3th ed. Philadelphia, Pennsylvania, W.B. Saunders Company, 1999: 541-604.
90. Abbas AK, Lichtman AH, Camcıoğlu Y, Deniz G. *Temel immünoloji: immün sistemin işlev ve bozuklukları*. İstanbul, Medikal Yayıncılık, 2007.
91. Uboldi de Capei M, Dametto E, Fasano M, Rendine S, Curtioni E. Genotyping for cytokine polymorphisms: allele frequencies in the Italian population. *Eur J Immunogenet* 2003, 30(1): 5-10.
92. Erdemir EO, Duran I, Haliloglu S. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF- α in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004, 31(2): 99-104.
93. Pöllänen MT, Salonen JI, Uitto VJ. Structure and function of the tooth–epithelial interface in health and disease. *Periodontol 2000* 2003, 31(1): 12-31.
94. Lamster IB, Ahlo JK. Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007, 1098: 216-29.
95. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000* 2003, 31(1): 43-54.
96. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000* 2003, 31(1): 32-42.
97. Ebersole JL. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol 2000* 2003, 31(1): 135-66.
98. Uitto VJ. Gingival crevice fluid—an introduction. *Periodontol 2000*. 2003, 31(1): 9-11.
99. Akpınar A, Marakoğlu İ. Dişeti oluşu sıvısı ve toplama yöntemleri. *Cumhuriyet Üniv. Diş Hek Fak Derg* 2002, 5(1): 45-8.
100. Akalin FA, Toklu E, Renda N. Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. *J Clin Periodontol* 2005, 32(3): 238-43.

101. Uitto VJ, Overall CM, McCulloch C. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000* 2003, 31(1): 77-104.
102. Kurtis B, Tüter G, Serdar M, Akdemir P, Uygur C, Firatli E, et al. Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic and aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2005, 76: 1849-55.
103. Lowenguth RA, Greenstein G. Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. *Periodontol 2000* 1995, 9(1): 14-22.
104. Brochut P, Marin I, Baehni P, Mombelli A. Predictive value of clinical and microbiological parameters for the treatment outcome of scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 2005, 32(7): 695-701.
105. Christgau M, Männer T, Beuer S, Hiller KA, Schmalz G. Periodontal healing after non-surgical therapy with a modified sonic scaler: a controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2006, 33(10): 749-58.
106. Kim T-S, Schenk A, Lungeanu D, Reitmeir P, Eickholz P. Nonsurgical and surgical periodontal therapy in single-rooted teeth. *Clin Oral Investig* 2007, 11(4): 391-9.
107. Lindhe J, Lang NP, Karring T. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 5th ed. UK, Blackwell Publishing Ltd., 2008.
108. Ataoğlu T, Gürsel M. *Periodontoloji*. 3. Baskı, Konya, Damla ofset A.Ş. 1999.
109. Pattison AM, Pattison GL. Scaling and root planing. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA (Eds). *Carranza's Clinical Periodontology*, 11th ed. Philadelphia, WB Saunders Elsevier Co., 2012, 1067-134.
110. Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000* 2001, 25(1): 77-88.
111. Jervøe-Storm PM, AlAhdab H, Semaan E, Fimmers R, Jepsen S. Microbiological outcomes of quadrant versus full-mouth root planing as monitored by real-time PCR. *J Clin Periodontol* 2007, 34(2): 156-63.
112. Eberhard J, Jepsen S, Jervøe-Storm PM, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth disinfection for the treatment of adult chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD004622, 2008.
113. Swierkot K, Nonnenmacher CI, Mutters R, Flores-de-Jacoby L, Mengel R. One-stage full-mouth disinfection versus quadrant and full-mouth root planing. *J Clin Periodontol* 2009, 36(3): 240-9.

114. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem* 2007, 18(9): 567-79.
115. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007, 39(1): 44-84.
116. Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, Klinger G, Glockmann E, Sigusch BW. Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. *Clin Oral Investig* 2008, 12(4): 345-52.
117. Kendall H, Marshall R, Bartold P. Nitric oxide and tissue destruction. *Oral Dis* 2001, 7(1): 2-10.
118. Sun W, Wu J, Lin L, Huang Y, Chen Q, Ji Y. Porphyromonas gingivalis stimulates the release of nitric oxide by inducing expression of inducible nitric oxide synthases and inhibiting endothelial nitric oxide synthases. *J Periodontal Res* 2010, 45(3): 381-8.
119. Cooke JP, Tsao PS. Cytoprotective effects of nitric oxide. *Circulation* 1993, 88(5): 2451-4.
120. Aurer A, Aleksić J, Ivić-Kardum M, Aurer J, Čulo F. Nitric oxide synthesis is decreased in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001, 28(6): 565-8.
121. Tözüm TF, Türkyilmaz I, Yamalik N, Tümer C, Kiliñç A, Kiliñç K, et al. Analysis of the possible impact of inflammation severity and early and delayed loading on nitric oxide metabolism around dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004, 20(4): 547-56.
122. Gustafsson A, Åsman B, Bergström K. Altered relation between granulocyte elastase and α -2-macroglobulin in gingival crevicular fluid from sites with periodontal destruction. *J Clin Periodontol* 1994, 21(1): 17-21.
123. Akalın FA, Baltacıoğlu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007, 34(7): 558-65.
124. Baltacıoğlu E, Akalın FA, Alver A, Balaban F, Ünsal M, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2006, 33(6): 385-92.

125. Kovacic P, Jacintho JD. Mechanisms of carcinogenesis focus on oxidative stress and electron transfer. *Curr Med Chem* 2001, 8(7): 773-96.
126. Scandalios JG. The rise of ROS. *Trends Biochem Sci* 2002, 27(9): 483-6.
127. Akkuş İ. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*. Konya, Mimoza Yayınları, 1995.
128. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J* 2010, 55(1): 70-8.
129. Greenwald RA. Superoxide dismutase and catalase as therapeutic agents for human diseases a critical review. *Free Radic Biol Med* 1990, 8(2): 201-9.
130. Agnihotri R, Pandurang P, Kamath SU, Goyal R, Ballal S, Shanbhogue AY, et al. Association of cigarette smoking with superoxide dismutase enzyme levels in subjects with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009, 80(4): 657-62.
131. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005, 38(12): 1103-11.
132. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004, 37(2): 112-9.
133. Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic V. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J Clin Pathol* 2001, 54(5): 356-61.
134. Diab-Ladki R, Pellat B, Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases. *Clin Oral Investig* 2003, 7(2): 103-7.
135. Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol* 2005, 23: 197-223.
136. Garrett I, Boyce B, Oreffo R, Bonewald L, Poser J, Mundy G. Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1990, 85(3): 632-9.
137. Steinbeck MJ, Appel WH, Verhoeven AJ, Karnovsky MJ. NADPH-oxidase expression and in situ production of superoxide by osteoclasts actively resorbing bone. *J Cell Biol* 1994, 126(3): 765-72.

138. Tonguç MÖ, Öztürk Ö, Sütçü R, Ceyhan BM, Kiliç G, Sönmez Y, et al. The impact of smoking status on antioxidant enzyme activity and malondialdehyde levels in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2011, 82(9): 1320-8.
139. Tsai C, Chen H, Chen S, Ho Y, Ho K, Wu Y, et al. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodontal Res* 2005, 40(5): 378-84.
140. Hara K, Takahashi T. Hydroxyproline content in gingival exudate before and after periodontal surgery. *J Periodontal Res* 1975, 10(5): 270-4.
141. Moseley R, Waddington RJ, Embery G. Degradation of glycosaminoglycans by reactive oxygen species derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1997, 1362(2): 221-31.
142. Skalerič U, Manthey CM, Mergenhagen SE, Gašpirc B, Wahl SM. Superoxide release and superoxide dismutase expression by human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci* 2000, 108(2): 130-5.
143. Matt T. Transcriptional Control of the Inflammatory Response: A Role for the CREB-Binding Protein (CBP). *Acta Med Austriaca* 2002, 29(3): 77-9.
144. Esposito K, Ciotola M, Schisano B, Misso L, Giannetti G, Ceriello A, et al. Oxidative stress in the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2006, 29(9): 791-5.
145. Al-Rawi NH. Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in the saliva of type 2 diabetics. *Diab Vasc Dis Res* 2011, 8(1): 22-8.
146. Kılıç T. Obezite ile ilişkili oksidatif stresin altında yatan mekanizmalar: Leptin ve adiponektinin rolü. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010, 10: 397-9.
147. Codoñer-Franch P, Boix-García L, Simó-Jordá R, del Castillo-Villaescusa C, Maset-Maldonado J, Valls-Bellés V. Is obesity associated with oxidative stress in children? *Int J Pediatr Obes* 2010, 5(1): 56-63.
148. Norris AL, Steinberger J, Steffen LM, Metzger AM, Schwarzenberg SJ, Kelly AS. Circulating oxidized LDL and inflammation in extreme pediatric obesity. *Obesity* 2011, 19(7): 1415-9.
149. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr* 2007, 83(5S): 192-203.

150. Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Aljada A, Garg R, Dandona P. Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells. *Am J Clin Nutr* 2002, 75(4): 767-72.
151. Mohn A, Catino M, Capanna R, Giannini C, Marcovecchio M, Chiarelli F. Increased oxidative stress in prepubertal severely obese children: effect of a dietary restriction-weight loss program. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(5): 2653-8.
152. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999, 4(1): 1-6.
153. Association, A. D. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2014, 37: S81-S90.
154. Oz SG, Fentoglu O, Kilicarslan A, Guven GS, Tanrtover M, Aykac Y, et al. Beneficial effects of periodontal treatment on metabolic control of hypercholesterolemia. *South Med J* 2007, 100(7): 686-91.
155. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964, 22(1): 121-35.
156. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963, 21(6): 533-51.
157. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998, 3(1): 108-20.
158. Kiran M, Arpak N, Ünsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2005, 32: 266-72.
159. Ebersole J, Machen R, Steffen M, Willmann D. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol* 1997, 107(2): 347-52.
160. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Dillen PMW-v, Velden UVD. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000, 71(10): 1528-34.
161. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, Nardin ED. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 2001, 72(9): 1221-7.

162. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004, 83(2): 156-60.
163. Chapple IL. Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *Clin Mol Pathol* 1996, 49(5): 247-55.
164. Canakci C, Cicek Y, Canakci V. Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry* 2005, 70(6): 619-28.
165. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr* 2005, 81(3): 555-63.
166. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005, 366(9497): 1640-9.
167. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1984, 11(1): 63-76.
168. Guentsch A, Kramesberger M, Sroka A, Pfister W, Potempa J, Eick S. Comparison of gingival crevicular fluid sampling methods in patients with severe chronic periodontitis. *J Periodontol* 2011, 82(7): 1051-60.
169. Rüdin H, Overdiek H, Rateitschak K. Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helv Odontol Acta* 1970, 14(1): 21.
170. Lamster I, Harper D, Goldstein S, Celenti R, Oshrain R. The effect of sequential sampling on crevicular fluid volume and enzyme activity. *J Clin Periodontol* 1989, 16(4): 252-8.
171. Hou LT, Liu CM, Rossomando EF. Crevicular interleukin-1 β in moderate and severe periodontitis patients and the effect of phase I periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 1995, 22(2): 162-7.
172. Rossomando E, Kennedy J, Hadjimichael J. Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Arch Oral Biol* 1990, 35(6): 431-4.

173. Lamster IB, Oshrain RL, Fiorello LA, Celenti RS, Gordon JM. A comparison of 4 methods of data presentation for lysosomal enzyme activity in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1988, 15(6): 347-52.
174. Lamster IB, Hartley LJ, Vogel RI. Development of a Biochemical Profile for Gingival Crevicular Fluid: Methodological Considerations and Evaluation of Collagen-Degrading and Ground Substance-Degrading Enzyme Activity during Experimental Gingivitis. *J Periodontol* 1985, 56(11s): 13-21.
175. Nakashima K, Demeurisse C, Cimasoni G. The recovery efficiency of various materials for sampling enzymes and polymorphonuclear leukocytes from gingival crevices. *J Clin Periodontol* 1994, 21(7): 479-83.
176. Tsai C-C, Ho Y-P, Chen C-C. Levels of Interleukin-1 β and Interleukin-8 in Gingival Crevicular Fluids in Adult Periodontitis. *J Periodontol* 1995, 66(10): 852-9.
177. Yoshinari N, Kawase H, Mitani A, Ito M, Sugiishi S, Matsuoka M, et al. Effects of scaling and root planing on the amounts of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist and the mRNA expression of interleukin-1 β in gingival crevicular fluid and gingival tissues. *J Periodontol Res* 2004, 39(3): 158-67.
178. Adonogianaki E, Mooney J, Kinane D. Detection of stable and active periodontitis sites by clinical assessment and gingival crevicular acute-phase protein levels. *J Periodontol Res* 1996, 31(2): 135-43.
179. Okuda K, Miyazaki A, Momose M, Murata M, Nomura T, Kubota T, et al. Levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and matrix metalloproteinases-1 and-8 in gingival crevicular fluid following treatment with enamel matrix derivative (EMDOGAIN®). *J Periodontol Res* 2001, 36(5): 309-16.
180. Said S, Mohd H, Sander L, Rönkä H, Sorsa T, Kinane D. GCF levels of MMP-3 and MMP-8 following placement of bioresorbable membranes. *J Clin Periodontol* 1999, 26(11): 757-63.
181. Preshaw P, Alba A, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 2012, 55(1): 21-31.
182. Lösche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2000, 27(8): 537-41.

183. Faria-Almeida R, Navarro A, Bascones A. Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2006, 77(4): 591-8.
184. Shen C, Yin Y, Shu R. [The effect of initial periodontal therapy on metabolic control in type 2 diabetes mellitus]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue = Shanghai journal of stomatology* 2008, 17(1): 6-9.
185. Perayil J, Suresh N, Fenol A, Vyloppillil R, Bhaskar A, Menon S. Comparison of glycated hemoglobin levels in individuals without diabetes and with and without periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy. *J Periodontol* 2014, 85(12): 1658-66.
186. Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC, et al. Does periodontal care improve glycemic control? The department of veterans affairs dental diabetes study. *J Clin Periodontol* 2007, 34(1): 46-52.
187. Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Hou W, et al. The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013, 310(23): 2523-32.
188. Fentoğlu Ö, Sözen T, Öz S, Kale B, Sönmez Y, Öztürk Tonguç M, et al. Short-term effects of periodontal therapy as an adjunct to anti-lipemic treatment. *Oral Dis* 2010, 16(7): 648-54.
189. Yang P, Wang Y, Qi X, Ren J, Ge S. [The effect of periodontal initial therapy on circulating TNF-alpha and HbA1C in type 2 diabetes patients with periodontitis]. *Zhonghua Kou Qiang Ke Za Zhi = Chinese journal of stomatology* 2003, 38(5): 364-6.
190. Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkkuna-Rautiainen T, Sundvall J, Vesanen M, Mattila K, et al. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J Lipid Res* 2004, 45(1): 139-47.
191. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006, 151(5): 977-84.
192. Tüter G, Kurtiş B, Serdar M, Aykan T, Okyay K, Yücel A, et al. Effects of scaling and root planing and sub-antimicrobial dose doxycycline on oral and systemic

- biomarkers of disease in patients with both chronic periodontitis and coronary artery disease. *J Clin Periodontol* 2007, 34(8): 673-81.
193. Lösche W, Marshal G, Krause S, Kocher T, Kinane D. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and plasma lipids in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2005, 32(6): 640-4.
194. Marcaccini AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MC, de Souza AM, Faccioli LH, et al. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J Periodontol* 2009, 80(4): 594-602.
195. Vidal F, Figueredo CMS, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol* 2009, 80(5): 786-91.
196. Acharya A, Bhavsar N, Jadav B, Parikh H. Cardioprotective effect of periodontal therapy in metabolic syndrome: a pilot study in Indian subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 2010, 8(4): 335-41.
197. Suvan JE. Effectiveness of mechanical nonsurgical pocket therapy. *Periodontol 2000* 2005, 37(1): 48-71.
198. Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol* 1996, 1(1): 443-90.
199. Claffey N, Polyzois I, Ziaka P. An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontol 2000* 2004, 36(1): 35-44.
200. Lakkis D, Bissada NF, Saber A, Khaitan L, Palomo L, Narendran S, et al. Response to periodontal therapy in patients who had weight loss after bariatric surgery and obese counterparts: a pilot study. *J Periodontol* 2012, 83(6): 684-9.
201. Suvan J, Petrie A, Moles D, Nibali L, Patel K, Darbar U, et al. Body mass index as a predictive factor of periodontal therapy outcomes. *J Dent Res* 2014, 93(1): 49-54.
202. Gonçalves TED, Feres M, Zimmermann GS, Faveri M, Figueiredo LC, Braga PG, et al. Effects of scaling and root planing on clinical response and serum levels of adipocytokines in patients with obesity and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2015, 86(1): 53-61.
203. Bouaziz W, Davideau J-L, Tenenbaum H, Huck O. Adiposity measurements and non-surgical periodontal therapy outcomes. *J Periodontol* 2015, 86(9): 1030-7.

204. Armitage GC. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. *Periodontol 2000* 2004, 34(1): 109-19.
205. Özkavaf A, Aras H, Huri CB, Mottaghian-Dini F, Tözüm TF, Etikan I, et al. Relationship between the quantity of gingival crevicular fluid and clinical periodontal status. *J Oral Sci* 2000, 42(4): 231-8.
206. Griffiths G, Sterne J, Wilton J, Eaton K, Johnson N. Associations between volume and flow rate of gingival crevicular fluid and clinical assessments of gingival inflammation in a population of British male adolescents. *J Clin Periodontol* 1992, 19(7): 464-70.
207. Passoja A, Puijola I, Knuutila M, Niemelä O, Karttunen R, Raunio T, et al. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor- α in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2010, 37(10): 881-7.
208. Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S, et al. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2003, 74(8): 1231-6.
209. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol* 2010, 81(8): 1118-23.
210. Saxlin T, Suominen-Taipale L, Leiviskä J, Jula A, Knuutila M, Ylöstalo P. Role of serum cytokines tumour necrosis factor- α and interleukin-6 in the association between body weight and periodontal infection. *J Clin Periodontol* 2009, 36(2): 100-5.
211. Akman PT, Fentoglu Ö, Yilmaz G, Arpak N. Serum plasminogen activator inhibitor-1 and tumor necrosis factor- α levels in obesity and periodontal disease. *J Periodontol* 2012, 83(8): 1057-62.
212. Gonçalves TED, Zimmermann GS, Figueiredo LC, Souza MdC, da Cruz DF, Bastos MF, et al. Local and serum levels of adipokines in patients with obesity after periodontal therapy: one-year follow-up. *J Clin Periodontol* 2015, 42(5): 431-9.
213. Mendoza-Azpur G, Castro C, Peña L, Guerrero M-E, De La Rosa M, Mendes C, et al. Adiponectin, leptin and TNF- α serum levels in obese and normal weight Peruvian adults with and without chronic periodontitis. *J Clin Exp Dent* 2015, 7(3): e380-6.

214. Deschner J, Eick S, Damanaki A, Nokhbehshaim M. The role of adipokines in periodontal infection and healing. *Mol Oral Microbiol* 2014, 29(6): 258-69.
215. Liu Z-W, Zhang N, Han Q-Y, Zeng J-T, Chu Y-L, Qiu J-M, et al. Correlation of serum leptin levels with anthropometric and metabolic parameters and biochemical liver function in Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2005, 11(22): 3357-62.
216. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . *Cytokine Growth Factor Rev* 2003, 14(5): 447-55.
217. Teles FR, Teles RP, Martin L, Socransky SS, Haffajee AD. Relationships among interleukin-6, tumor necrosis factor- α , adipokines, vitamin D, and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2012, 83(9): 1183-91.
218. Karthikeyan B, Pradeep A. Gingival crevicular fluid and serum leptin: their relationship to periodontal health and disease. *J Clin Periodontol* 2007, 34(6): 467-72.
219. Johnson R, Serio F. Leptin within healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol* 2001, 72(9): 1254-7.
220. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86(5): 1930-5.
221. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba B, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003, 149(4): 331-5.
222. Piestrzeniewicz K, Łuczak K, Komorowski J, Maciejewski M, Wika JJ, Goch JH. Resistin increases with obesity and atherosclerotic risk factors in patients with myocardial infarction. *Metabolism* 2008, 57(4): 488-93.
223. Perseghin G, Burska A, Lattuada G, Alberti G, Costantino F, Ragona F, et al. Increased serum resistin in elite endurance athletes with high insulin sensitivity. *Diabetologia* 2006, 49(8): 1893-900.
224. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes care* 2004, 27(10): 2450-7.

225. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gómez JM, Gutiérrez C, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004, 12(6): 962-71.
226. Fantuzzi G. Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. *Cytokine* 2013, 64(1): 1-10.
227. Devanoorkar A, Dwarakanath C, Gundanavar G, Kathariya R, Patil SR. Evaluation of serum resistin levels in periodontal health and disease and effects of non surgical periodontal therapy on its levels. *Dis Markers* 2012, 32(5): 289-94.
228. Talukdar S, Bandyopadhyay G, Li D, Xu J, McNelis J, Lu M, et al. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nat Med* 2012, 18(9): 1407-12.
229. Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Martínez-Jiménez MD, et al. Myeloperoxidase is an early biomarker of inflammation and cardiovascular risk in prepubertal obese children. *Diabetes care* 2012, 35(11): 2373-6.
230. Zur B, Look M, Holdenrieder S, Stoffel-Wagner B. Elevated plasma myeloperoxidase concentration in adults with obesity. *Clin Chim Acta* 2011, 412(19): 1891-2.
231. Andrade VL, Petruceli E, Belo VA, Andrade-Fernandes CM, Russi CVC, Bosco AA, et al. Evaluation of plasmatic MMP-8, MMP-9, TIMP-1 and MPO levels in obese and lean women. *Clin Biochem* 2012, 45(6): 412-5.
232. Leusen JH, Verhoeven AJ, Roos D. Interactions between the components of the human NADPH oxidase: a review about the intrigues in the phox family. *J Lab Clin Med* 1996, 128(5): 461-76.
233. Yamalik N, Çaglayan F, Kiliñç K, Kiliñç A, Tümer C. The importance of data presentation regarding gingival crevicular fluid myeloperoxidase and elastase-like activity in periodontal disease and health status. *J Periodontol* 2000, 71(3): 460-7.
234. Wei PF, Ho KY, Ho YP, Wu YM, Yang YH, Tsai CC. The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1 β in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases. *J Periodontal Res* 2004, 39(5): 287-93.

235. Marcaccini AM, Meschiari CA, Zuardi LR, De Sousa TS, Taba M, Teofilo JM, et al. Gingival crevicular fluid levels of MMP-8, MMP-9, TIMP-2, and MPO decrease after periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2010, 37(2): 180-90.
236. Hernández M, Gamonal J, Tervahartiala T, Mäntylä P, Rivera O, Dezerega A, et al. Associations between matrix metalloproteinase-8 and-14 and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid from subjects with progressive chronic periodontitis: a longitudinal study. *J Periodontol* 2010, 81(11): 1644-52.
237. Bevilacqua L, Eriani J, Serroni I, Liani G, Borelli V, Castronovo G, et al. Effectiveness of adjunctive subgingival administration of amino acids and sodium hyaluronate gel on clinical and immunological parameters in the treatment of chronic periodontitis. *Ann Stomatol* 2012, 3(2): 75-81.
238. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990, 280(1): 1-8.
239. Michiels C, Raes M, Toussaint O, Remacle J. Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1994, 17(3): 235-48.
240. Jacoby BH, Davis WL. The electron microscopic immunolocalization of a copper-zinc superoxide dismutase in association with collagen fibers of periodontal soft tissues. *J Periodontol* 1991, 62(7): 413-20.
241. Capel ID, Dorrell HM. Abnormal antioxidant defence in some tissues of congenitally obese mice. *Biochem J* 1984, 219: 41-9.
242. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004, 114(12): 1752.
243. Pandey G, Shihabudeen MS, David HP, Thirumurugan E, Thirumurugan K. Association between hyperleptinemia and oxidative stress in obese diabetic subjects. *J Diabetes Metab Disord* 2015, 14: 1-6.
244. Nunes JED, Cunha HS, Freitas ZR, Nogueira AMC, Dâmaso AR, Espindola FS, et al. Interdisciplinary therapy changes superoxide dismutase activity and adiponectin in obese adolescents: a randomised controlled trial. *J Sports Sci* 2016, 34(10): 945-50.

245. Knaś M, Maciejczyk M, Sawicka K, Hady HR, Niczyporuk M, Ładny JR, et al. Impact of morbid obesity and bariatric surgery on antioxidant/oxidant balance of the unstimulated and stimulated human saliva. *J Oral Pathol Med* 2015, DOI: 10.1111/jop.12383
246. Patel SP, Pradeep A, Chowdhry S. Crevicular fluid levels of plasma glutathione peroxidase (eGPx) in periodontal health and disease. *Arch Oral Biol* 2009, 54: 543-8.
247. Canakci V, Yildirim A, Canakci CF, Eltas A, Cicek Y, Canakci H. Total antioxidant capacity and antioxidant enzymes in serum, saliva, and gingival crevicular fluid of preeclamptic women with and without periodontal disease. *J Periodontol* 2007, 78(8): 1602-11.
248. Akalın FA, Işıksal E, Baltacıoğlu E, Renda N, Karabulut E. Superoxide dismutase activity in gingiva in type-2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol* 2008, 53(1): 44-52.
249. Ellis S, Tucci M, Serio F, Johnson R. Factors for progression of periodontal diseases. *J Oral Pathol Med* 1998, 27(3): 101-5.
250. Abou Sulaiman AE, Shehadeh RM. Assessment of total antioxidant capacity and the use of vitamin C in the treatment of non-smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010, 81(11): 1547-54.
251. Codoñer-Franch P, Tavárez-Alonso S, Murria-Estal R, Megías-Vericat J, Tortajada-Girbés M, Alonso-Iglesias E. Nitric oxide production is increased in severely obese children and related to markers of oxidative stress and inflammation. *Atherosclerosis* 2011, 215(2): 475-80.
252. Cătoi AF, Pârvu A, Galea RF, Pop ID, Mureşan A, Cătoi C. Nitric oxide, oxidant status and antioxidant response in morbidly obese patients: the impact of 1-year surgical weight loss. *Obes Surg* 2013, 23(11): 1858-63.
253. Piva SJ, Tatsch E, De Carvalho JAM, Bochi GV, Kober H, Duarte T, et al. Assessment of inflammatory and oxidative biomarkers in obesity and their associations with body mass index. *Inflammation* 2013, 36(1): 226-31.
254. Zaki ME, El-Bassyouni H, Kamal S, El-Gammal M, Youness E. Association of serum paraoxonase enzyme activity and oxidative stress markers with dyslipidemia in obese adolescents. *Indian J Endocrinol Metab* 2014, 18(3): 340-4.

255. Lin L-Y, Lee W-J, Shen H-N, Yang W-S, Pai N-H, Su T-C, et al. Nitric oxide production is paradoxically decreased after weight reduction surgery in morbid obesity patients. *Atherosclerosis* 2007, 190(2): 436-42.
256. Viinikka L. Nitric oxide as a challenge for the clinical chemistry laboratory. *Scand J Clin Lab Invest* 1996, 56(7): 577-81.
257. Güllü C, Ozmeric N, Tokman B, Elgün S, Balos K. Effectiveness of scaling and root planing versus modified Widman flap on nitric oxide synthase and arginase activity in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol Res* 2005, 40(2): 168-75.
258. Ozer L, Elgun S, Ozdemir B, Pervane B, Ozmeric N. Arginine-nitric oxide-polyamine metabolism in periodontal disease. *J Periodontol* 2011, 82(2): 320-8.
259. Lim S, Fan S, Say Y. Plasma total antioxidant capacity (TAC) in obese Malaysian subjects. *Malays J Nutr* 2012, 18(3): 345-54.
260. Amirkhizi F, Siassi F, Djalali M, Foroushani AR. Evaluation of oxidative stress and total antioxidant capacity in women with general and abdominal adiposity. *Obes Res Clin Pract* 2010, 4(3): e209-e16.
261. Gunjalli G, Kumar KN, Jain SK, Reddy SK, Shavi GR, Ajagannavar SL. Total salivary anti-oxidant levels, dental development and oral health status in childhood obesity. *J Int Oral Health* 2014, 6(4): 63-7.
262. Eren E, Abuhandan M, Solmaz A, Taşkın A. Serum paraoxonase/arylesterase activity and oxidative stress status in children with metabolic syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014, 6(3): 163-8.
263. Söylemez N, Demirbağ R, Sezen Y, Yıldız A, Akpınar O. Vücut kitle indeksine göre leptin ve adiponektin seviyeleri ve bunların oksidatif parametrelerle ilişkisi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010, 10: 391-6.
264. Akpınar A, Toker H, Ozdemir H, Bostancı V, Aydın H. The effects of non-surgical periodontal therapy on oxidant and anti-oxidant status in smokers with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol* 2013, 58(6): 717-23.

EKLER

EK.1 ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Gümüşhane’de doğdum. İlköğrenimimi İstanbul Küçükalyalı İlköğretim Okulunda, ortaöğrenim ve lise öğrenimimi ise Ankara Atatürk Anadolu Lisesi’nde tamamladım. 1989-1994 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nde lisans eğitimini tamamladım. 2011 yılında İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı’nda, Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı’yla ortak yürütülen doktora eğitimime başladım ve halen aynı anabilim dalında çalışmaktayım.

EK.2. ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN OBEZ KRONİK PERİODONTİTİS HASTALARINDA OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ VE KLİNİK PERİODONTAL DURUM ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2014/40

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Abubekir ELTAS			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN OBEZ KRONİK PERİODONTİTİS HASTALARINDA OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ VE KLİNİK PERİODONTAL DURUM ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2014/40

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2014/40	Tarih: 16.04.2014					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ	Psikiyatri	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin GENÇ	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU	Biyostatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Türkan TOĞAL	Anesteziyoloji ve Rea.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ahmet KARADAĞ	Çocuk Sağlığı ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Alaadin POLAT	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. H.Birgül CUMURCU	Psikiyatri	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yusuf YAKUPOĞULLARI	Tıbbi Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN OBEZ KRONİK PERİODONTİTİS HASTALARINDA OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ VE KLİNİK PERİODONTAL DURUM ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2014/40							
Yrd. Doç. Dr Mehmet KARATAŞ	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmad
Yrd. Doç .Dr. Neslihan ŞİMŞEK	Diş Hekimliği	İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmad
Uzm. Dr. Ömer Murat AYDIN	Nükleer Tıp Uzmanı	Malatya Devlet Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmad
Metin TAY	Eczacı	Serbest Eczacı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmad
Zafer ERGÜZEL	Hukuk	İnönü Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmad
Hasan KONAN	Sivil Üye	Zaloğlu Ltd. Şti.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmad

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.