

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**OBEZ OLAN VE OLMAYAN PERİODONTİTİSLİ
HASTALARDA TÜKÜRÜK ADİPOKİN VE OKSİDATİF STRES
BELİRTEÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Seval CEYLAN ŞEN

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2018

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**OBEZ OLAN VE OLMAYAN PERİODONTİTİSLİ
HASTALARDA TÜKÜRÜK ADİPOKİN VE OKSİDATİF STRES
BELİRTEÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Seval CEYLAN ŞEN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi'nin
Periodontoloji Programı için öngördüğü

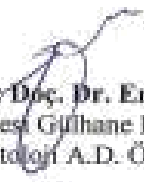
UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

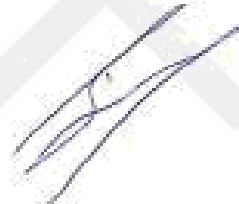
DANIŞMAN
Doç. Dr. Erkan ÖZCAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı'na;

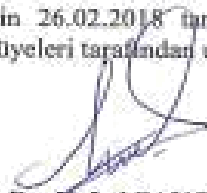
"Obez Olan ve Olmayan Periodontitisli Hastalarda Tükürük Adipokin Ve Oksidatif Stres Belirteçlerinin Değerlendirilmesi" konulu bu çalışma jürimiz tarafından Periodontoloji Anabilim Dalı'nda Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.


Tez Danışmanı: Doç. Dr. Erkan ÖZCAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji A.D. Öğ. Üy.


Üye: Prof. Dr. N. Işıl SAYGUN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji A.D. Bşk.


Üye: Prof. Dr. Berrin Ünsal
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji A.D. Öğ. Üy.

ONAY: Dt. Seval CEYLAN ŞEN'in 26.02.2018 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.


Prof. Dr. N. Işıl SAYGUN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi Dekan V.

TEŞEKKÜR

“Obez olan ve olmayan periodontitisli hastalarda tükürük adipokin ve oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirilmesi” başlıklı tez konusu Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 16 Ocak 2018 tarih ve 2018/1 numaralı toplantısında tez konusu olarak onaylanmıştır. Bu çalışma Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD. Bşk.lığı ve Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya AD. Bşk.lığınca yapılmıştır.

Uzmanlık eğitimim boyunca, tez çalışmamın hazırlanmasında ve her aşamasında deneyim ve birikimlerini esirgemeyen, büyük bir özveri ve ilgi ile tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, her konuda desteğini hissettiğim danışman hocam sayın Doç. Dr. Erkan ÖZCAN'a,

Tez çalışmamda zor görünen her işi kolaylaştıran, sadece periodontoloji alanında değil her alanda bilgi, birikim ve tecrübelerini hiç esirgmeden benimle paylaşan, bana her zaman bir anne şefkatiyle yaklaşan değerli hocam, anabilim dalı başkanımız ve dekanımız sayın Prof. Dr. N. Işıl SAYGUN'a,

Tez çalışmamın tükürük örneklerinin biyokimyasal analizlerinin yapıldığı Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Taner Özgürtaş'a, Araştırma Görevlisi sayın Dr. Rashad AZİZOV'a ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nın güler yüzlü tüm personeline gösterdikleri tüm ilgi ve yakınlık için,

Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olan, sabır ve anlayış içinde her konuda gösterdiği destekten dolayı sevgili arkadaşım ve dostum Uzm. Dt. Özlem Şebnem GÜLER'e, her türlü klinik ve teknik destek için her zaman yardımcı olan Dr. Dt. Vahdi Umut BENGİ'ye ve Periodontoloji Anabilim Dalı'nda çalışan tüm personelimize,

Uzmanlık eğitimim boyunca hep desteğini hissettiğim sevgili eşim Serdar şEN'e ve uzmanlık eğitimimin son bir yılında hayatımıza katılan, biricik kızım, prensesim Asya Ela'ma,

Her zaman yanımda olan ve her şeyimi paylaştığım, tezimin her türlü teknik yazılım ve donanım işlemlerinde gecesini gündüzüne katarak bana yardımcı olan canım kardeşim Yunus CEYLAN'a, hayatımın her anında oldukları gibi bu uzmanlık eğitimi sürecinde de yanımda olan, desteklerini ve dualarını hep hissettiğim canım annem Saniye CEYLAN ve canım babam Bayram CEYLAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



ÖZET

Obez olan ve olmayan periodontitisli hastalarda tükürük adipokin ve oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirilmesi.

Periodontitis patogeneğinde pro/anti-inflamatuvar sitokinler, oksidan/anti-oksidan moleküller gibi birçok mediatörlerin ve konak cevabını etkileyebilen sistemik durumların rol oynadığı kompleks bir hastalıktır. Son yıllarda adipokinlerin de bu kompleks mekanizma içinde yer aldığı belirtilmektedir. Bu çalışmada amacımız tükürükte obez olan ve olmayan, periodontal olarak sağlıklı ve periodontitisli hastalarda leptin, visfatin, Nitrik oksit (NO), Total oksidan kapasite (TOK) ve Total antioksidan kapasite (TAOK) seviyelerini değerlendirmektir.

Çalışmaya 20 obez periodontal olarak sağlıklı (Grup I), 18 obez periodontitisli (Grup II), 20 obez olmayan periodontal olarak sağlıklı (Grup III) ve 20 obez olmayan periodontitisli (Grup IV) olmak üzere toplam 78 birey dahil edildi. Tüm bireylerde plak indeksi (PI), gingival indeks (GI), sondlamada cep derinliği (SCD), sondlamada kanama (BOP), klinik ataçman seviyesi (KAS), vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi ölçümlerini içeren klinik parametreler kayıt edildi. Alınan tükürük örneklerinin biyokimyasal analizinde ELISA ve GRIESS metodu kullanıldı.

Tükürükte değerlendirilen leptin ve TAOK seviyesi Grup I de Grup II de ölçülen değerlere, Grup III de ise Grup IV de ölçülen değerlere göre istatistiksel olarak yüksek seviyede olduğu belirlendi ($P<0,01$). Visfatin, NO ve TOK seviyesi Grup II de Grup I de ölçülen değerlere göre, Grup IV de Grup III de ölçülen değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu belirlendi ($P<0,01$). Grup II de visfatin ve NO seviyesi Grup IV de ölçülen değerlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla $P<0,01$, $P<0,05$). Grup I ile Grup III karşılaştırmada yalnızca NO seviyesinin Grup I de Grup III de ölçülen seviyeye göre yüksek olduğu belirlendi ($P<0,01$). Leptin'in tüm periodontal parametrelerle negatif yönde, visfatin'in ise hem periodontal pramaetrelerle hem de VKİ ve bel çevresi ile pozitif yönde ilişkili olduğu gözlemlendi ($P<0,01$).

Çalışmamızın sonuçlarına göre; periodontitiste tükürükte leptin seviyesinin düşmesi visfatin seviyesinin ise yükselmesi bu adipokinlerin patogeneizde farklı rol oynadıklarını göstermektedir. Obez olan periodontitisli hastalarda tükürükte visfatin ve NO'in obez olmayan periodontitisli hastalara oranla yüksek seviyede gözlenmesi periodontitis ile obezite arasında patofizyolojik mekanizmanın açıklanmasında sonraki çalışmalarda yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, periodontitis, adipokin, oksidatif stres.

Yazar: Dt. Seval CEYLAN ŞEN

Danışman: Doç. Dr. Erkan ÖZCAN

ABSTRACT

Evaluation of adipokines and oxidative stress markers in obese and non-obese periodontitis patients' saliva.

Periodontitis is a complex disease that plays a role in the pathogenesis of many mediators, such as pro / anti-inflammatory cytokines, oxidant / anti-oxidant molecules, and systemic conditions that affect the host response. Adipokines have also been implicated in this complex mechanism in recent years. Our aim in this study is to evaluate leptin, visfatin, nitric oxide (NO), total oxidant capacity (TOC) and total antioxidant capacity (TAC) levels in periodontally healthy and obese / non-obese periodontitis patients in saliva.

A total of 78 patients including 20 obese periodontally healthy (Group I), 18 obese periodontitis (Group II), 20 non-obese periodontally healthy (Group III) and 20 non-obese periodontitis (Group IV) were included in the study. Clinical parameters including plaque index (PI), gingival index (GI), probing depth (PD), bleeding on probing (BOP), clinical attachment level (CAL), body mass index (BMI) and waist circumference measurements were recorded in all patients. ELISA and GRIESS method were used for biochemical analysis of saliva samples.

The levels of leptin and TAC evaluated in saliva were found to be statistically higher in Group I than in Group II, and similarly higher in Group III than in Group IV, according to the measured values ($P < 0.01$). Visfatin, NO and TOC levels were found to be statistically significantly higher in Group II than in Group I, and similarly higher in Group IV than in Group III, according to the measured values ($P < 0.01$). Visfatin and NO levels were significantly higher in group II than in group IV, according to the measured values ($P < 0.01$, $P < 0.05$, respectively). It was determined that only the NO level was higher in Group I than in Group III, according to measured level ($P < 0.01$). Leptin was associated with all periodontal parameters in the negative direction, while visfatin was associated with both periodontal parameters and BMI and waist circumference in the positive direction ($P < 0.01$).

According to the results of our work; in periodontitis patients, leptin level decreases and visfatin level increases in saliva, indicating that these adipokines play different roles in pathogenesis. Observation of Visfatin and NO in saliva in obese periodontitis patients at higher levels than non-obese periodontitis patients may be a guide for further studies in explaining the pathophysiological mechanism between periodontitis and obesity.

Key words: Obesity, periodontitis, adipokine, oxidative stress.

Author: Dt. Seval CEYLAN ŞEN

Counsellor: Doç. Dr. Erkan ÖZCAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
SEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
TABLolar DİZİNİ.....	xvi
GİRİŞ.....	1
1. GENEL BİLGİLER.....	4
1.1. PERİODONSİYUM VE PERİODONTAL HASTALIKLAR.....	4
1.1.1. Tanım ve Sınıflama.....	4
1.1.2. Kronik Periodontitis.....	7
1.1.3. Kronik Periodontitisin Etiyolojisi.....	10
1.1.4. Kronik Periodontitisin Prevalansı.....	10
1.1.5. Kronik Periodontitisin Dağılımı ve Şiddeti.....	11
1.1.6. Kronik Periodontitis İçin Risk Faktörleri.....	11
1.1.6.1. Geçirilmiş Periodontitis Varlığı.....	12
1.1.6.2. Lokal Faktörler.....	13
1.1.6.3. Sistemik Faktörler.....	13
1.1.6.4. Çevresel Faktörler.....	13
1.1.6.5. Genetik Faktörler.....	13
1.1.7. Kronik Periodontitisin Histopatolojisi.....	14
1.1.7.1. Başlangıç Lezyonu.....	14
1.1.7.2. Erken Lezyon.....	15
1.1.7.3. Yerleşmiş Lezyon.....	15
1.1.7.4. İlerlemiş Lezyon.....	16
1.1.8. Hastalığın ilerlemesi.....	17
1.2. OBEZİTE.....	18
1.2.1. Obezite Tanımı ve Genel Bilgiler.....	18
1.2.2. Obezite Tanı Yöntemleri.....	21
1.2.2.1. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Ölçümü.....	21
1.2.2.2. Bel Çevresi Genişliği Ölçümü.....	22

1.2.2.3. <u>Bel-Kalça Oranı Ölçümü</u>	23
1.2.2.4. <u>Tüm Vücut Yağı Oranı Ölçümü</u>	23
1.2.2.5. <u>Diğer Yöntemler</u>	24
1.2.3. <u>Obezite Prevalansı ve Epidemiyolojisi</u>	24
1.2.4. <u>Türkiye’de Obezite Prevalansı</u>	25
1.2.5. <u>Obezitenin Etyolojisi</u>	26
1.2.5.1. <u>Obezite Oluşumunda Etkili Çevresel Faktörler</u>	26
1.2.5.2. <u>Obezite Oluşumunda Etkili Genetik ve Hormonal Faktörler</u>	29
1.2.5.3. <u>Obezite Oluşumunda Etkili Psikolojik Faktörler</u>	30
1.2.6. <u>Obezite ve Sistemik Enflamasyon</u>	31
1.2.7. <u>Leptin</u>	34
1.2.8. <u>Visfatin</u>	37
1.2.9. <u>Obezite ve Periodontal Hastalık İlişkisi</u>	39
1.2.10. <u>Obezite, Serbest Radikal Oluşumu ve Oksitatif Stres İlişkisi</u>	44
1.3. <u>OKSİDATİF STRES</u>	48
1.3.1. <u>Tanım ve Genel Bilgiler</u>	48
1.3.2. <u>Serbest Radikaller</u>	49
1.3.3. <u>Serbest Radikallerin Sınıflandırılması</u>	51
1.3.4. <u>Serbest Radikaller ve Hücrel Hasar</u>	52
1.3.5. <u>Reaktif Oksijen Türleri (Rot)</u>	52
1.3.6. <u>Reaktif Nitrojen Türleri (RNT) ve Nitrik Oksit (NO)</u>	54
1.3.7. <u>Periodontal Hastalık Patogenezi ve Oksitatif Stres İlişkisi</u>	58
1.3.8. <u>Antioksidan Savunma Sistemi</u>	60
1.3.9. <u>Total Oksidan Kapasite (TOK)</u>	62
1.3.10. <u>Total Antioksidan Kapasite (TAOK)</u>	63
1.3.11. <u>Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)</u>	63
1.3.12. <u>TOK ve TAOK’un Periodontal Hastalık Patogenezindeki Rolü</u>	64
<u>1.4. PERİODONTAL HASTALIK TEŞHİSİNDE DİAGNOSTİK SIVI OLARAK TUKÜRÜK</u>	65
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	71
2.1. <u>ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ</u>	72
2.2. <u>ARAŞTIRMANIN AŞAMALARI</u>	72
2.3. <u>PERİODONTAL DEĞERLENDİRME (KLİNİK ÖLÇÜMLER)</u>	73
2.3.1. <u>Plak İndeksi (PI)</u>	73

2.3.2. <u>Gingival İndeks (GI)</u>	74
2.3.3. <u>Sondlama Cep Derinliği (SCD)</u>	74
2.3.4. <u>Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)</u>	74
2.3.5. <u>Sondlamada Kanama İndeksi (BOP)</u>	75
2.3.6. <u>Periodontal Değerlendirme (Radyografik Ölçümler)</u>	75
2.4. <u>BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME İÇİN TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI</u>	75
2.5.....	BİYOKİ
<u>MYASAL ANALİZLER</u>	75
2.5.1. <u>Tükürük Örneklerinin Laboratuvar Çalışması</u>	75
2.6. <u>ELISA TESTLERİ VE DİĞER ANALİZLER</u>	76
2.6.1. <u>Leptin için ELISA Protokolü</u>	76
2.6.2. <u>Visfatin için ELISA Protokolü</u>	76
2.6.3. <u>Nitrik Oksit İçin Griess Protokolü</u>	77
2.6.4. <u>Total Oksidan Kapasite Ölçümü</u>	78
2.6.5. <u>Total Antioksidan Kapasite Ölçümü</u>	78
2.6.6. <u>OSİ'nin Hesaplanması</u>	78
2.7. <u>İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER</u>	79
3. BULGULAR	80
4. TARTIŞMA	101
5. SONUÇLAR	126
KAYNAKLAR	129

KISALTMALAR DİZİNİ

A. a	Aggregatibacter actinomycetemcomitans
AAP	American Academy of Periodontology
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
aP2	Adipose-Specific Fatty Acid-Binding Protein
apoE	Apolipoprotein E
ASP	Acylation-Stimulating Protein
ATP	Adenozintrifosfat
BÇG	Bel Çevresi Genişliği
BKO	Bel-Kalça Oranı
BMH	Bazal Metabolik Hız
BOP	Sondlamada Kanama İndeksi
CETP	Cholesteryl Ester Transfer Protein
CMV	Cytomegalovirüs
CRP	C Reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DOS	Dişeti Oluğu Sıvısı
DSÖ-WHO	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Ebstein-Barr Virüs
F. nucleatum	Fusobacterium nucleatum
F-2 IsoPs	F-2 İsoprostan
FIAF	Fasting-Induced Adipose Factor
Gİ	Gingival İndeks
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
HO₂	Hidroperoksil Radikali
HT	Hipertansiyon
Ig	İmmünglobülin
IGF-1	Insulin-Like Growth Factor 1

IGF-7	İnsülin Growth Faktör-7
IgG	İmmünglobulin G
IL-6	İnterlökin-6
İNOS	Nitrik Oksit Sentaz İnhibitörü
KAS	Klinik Ataşman Seviyesi
KAT	Karnitin-Açıl Transferaz
KAT	Katalaz
KH	Karbonhidrat
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
L.NMMA	N- Monometil-L-Arginin
LPO	Lipid Peroksidasyon
LPS	Lipopolisakkarit
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MDA	Malondialdehit
MDP	Mikrobiyal Dental Plak
MEG	Mercapto Etil Quanidin
MIF- β	Macrophage Migration Inhibitory Factor β
MPO	Miyeloperoksidaz
mtDNA	Mitokondriyal DNA
N₂O	Nitröz Oksit
NaClO	Hipoklorik Asit
NADP	Nikotinamid Adenin Dinükleoitidi
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NF-$\kappa\beta$	Nükleer Faktör Kappa β
NGF	Nerve Growth Factor
NO	Nitrik Oksit
NO₂	Azot Dioksid
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
NS	Nitrozatif Stres
O₂⁻	Süperoksid
O₃	Ozon
OH⁻	Hidroksil

OH·	Hidroksil Radikali
ONOO⁻	Peroksinitrit
OS	Oksidatif Stres
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
P. gingivalis	Porphyromonas gingivalis
P. intermedia	Provetella intermedia
P. micros	Peptostreptococcus micros
PAI-1	Plasminogen Activator İnhibitor-1
PARS	Poli-ADP-Riboz Sentazı
PBEF	Pre-B Cell Enhancing Factor
PC-1	Prohormon Konvertaz-1
PDL	Periodontal Ligament
PGI2, PGF2a	Prostaglandins
Pİ	Plak İndeksi
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktivatör Reseptör
PTX-3	Pentraxin Family Member-3
RELM	Resistin And Resistin-Like Molecules
RNT	Reaktif Nitrinojen Türleri
RO·	Alkoksil Radikali
ROO·	Peroksil Radikali
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
SAA	Serum Amyloid A
SCD	Sondalanabilir Cep Derinliği
SOD	Süperoksit Dismutaz
SR	Serbest Radikaller
T. denticola	Treponema denticola
T. forsythensis	Tannerella forsythensis
T2DM	Tip-2 Diabetes Mellitus
TAOK	Total Antioksidan Kapasite
TF	Tissue Factor
TGF- β	Transforming Growth Factor-β

Th	T-helper
TNF-α	Tumor Necrosis Factor- α
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör- α
TOK	Total Oksidan Kapasite
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
TV	Televizyon
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
W. recta	Wolinella recta
ZAG	Zinc-A2-Glycoprotein



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil 1.1. Bel çevresi ve cinsiyetler açısından risk değerleri.....</u>	<u>23</u>
<u>Şekil 3.1. Gruplardaki Demografik Değerlerin Dağılım Grafiği.....</u>	<u>82</u>
<u>Şekil 3.2. Çalışma Grupları Arasında Periodontal Klinik Parametrelerin Karşılaştırma Grafiği.....</u>	<u>86</u>
<u>Şekil 3.3. Çalışma Grupları Arasında Leptin Seviyesinin Karşılaştırma Grafikleri.....</u>	<u>88</u>
<u>Şekil 3.4. Çalışma Grupları Arasında Visfatin Seviyesinin Karşılaştırma Grafikleri.....</u>	<u>89</u>
<u>Şekil 3.5. Çalışma Grupları Arasında NO Seviyesinin Karşılaştırma Grafikleri.....</u>	<u>90</u>
<u>Şekil 3.6. Çalışma Grupları Arasında TOK Seviyesinin Karşılaştırma Grafikleri.....</u>	<u>91</u>
<u>Şekil 3.7. Çalışma Grupları Arasında TAOK Seviyesinin Karşılaştırma Grafikleri.....</u>	<u>92</u>

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo 1.1. Obezite ilişkili sağlık sorunları.....</u>	<u>21</u>
<u>Tablo 1.2. Adipokinler.....</u>	<u>32</u>
<u>Tablo 1.3. Tükürüğün Oral Sert Ve Yumuşak Dokular Üzerine Etkileri.....</u>	<u>66</u>
<u>Tablo 1.4. Tükürüğün Özellikleri.....</u>	<u>68</u>
<u>Tablo 1.5. Tükürük Bileşenleri.....</u>	<u>68</u>
<u>Tablo 3.1. Çalışma Gruplarının Cinsiyete Göre Karşılaştırmaları.....</u>	<u>80</u>
<u>Tablo 3.2. Yaş, Bel Çevresi ve VKİ Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırmaları.....</u>	<u>82</u>
<u>Tablo 3.3. Çalışma Gruplarında Cinsiyete Göre Yaş Ortalamalarının Karşılaştırmaları.....</u>	<u>83</u>
<u>Tablo 3.4. Çalışma Grupları arasında periodontal klinik parametrelerin (PI, GI, SCD, KAS, BOP) karşılaştırılması.....</u>	<u>84</u>
<u>Tablo 3.5. Hastalara Ait Biyokimyasal Parametrelerin Ortalama Değerleri ve Gruplar Arası Karşılaştırmaları.....</u>	<u>87</u>
<u>Tablo 3.6. Çalışmaya Katılan Bireylerin Yaş, Bel Çevresi ve VKİ Değerleri İle Biyokimyasal Parametre Değerleri Arasındaki Korelasyon Sonuçları.....</u>	<u>93</u>
<u>Tablo 3.7. Çalışmaya Katılan Bireylerin Biyokimyasal Parametre Değerleri Arasındaki Korelasyonlar.....</u>	<u>94</u>
<u>Tablo 3.8. Çalışmaya Dahil Olan Bireylerin Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerinin Birbirleriyle Korelasyonları.....</u>	<u>96</u>
<u>Tablo 3.9. Obez Grupta Biyokimyasal Parametre Değerleri Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon Testi Sonuçları.....</u>	<u>98</u>
<u>Tablo 3.10. Periodontitisli Çalışma Gruplarında Biyokimyasal Parametre Değerleri Arasındaki Korelasyon Sonuçları.....</u>	<u>99</u>

GİRİŞ

Periodontitis, primer etiyolojik etkeni mikrobiyal dental plak (MDP) olan, diş destek dokularını etkileyerek diş kayıplarına neden olabilen kronik hastalıklardır (1). Periodontitisin en yaygın formu olan kronik periodontitisin patogenezi tam olarak açıklanamayan enflamatuvar ve immünolojik mekanizmalardan oluşmaktadır (2). Pek çok çalışmada hastalığın gelişiminde konak cevabı ve bu cevabın önemli bir parçası olan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin, sistemik hastalık, durum ve patolojilerin, aynı zamanda oksidatif stresin doku yıkımı üzerindeki önemli etkilerini gösterilmiştir (2,3).

Obezite; gelişiminde sosyal, davranışsal, fizyolojik, metabolik ve hücrel faktörlerin yanı sıra moleküler etkileşimler gibi pek çok faktörün rol aldığı ve adipoz dokuda anormal veya aşırı miktarda yağ birikimi ile karakterize kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (4). Aşırı kilolu olma hali ve obezite prevalansı; gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemle üzerinde durulması gereken global bir problemdir. Obezite diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, hipertansiyon (HT), kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve serebrovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklar için temel bir risk faktörüdür (5,6). Son dönemdeki çalışmalar obezitenin periodontal hastalıklar özellikle de periodontitis ile de ilişkili olduğunu göstermiştir (6). Obezite ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koyan biyolojik mekanizmalar tam olarak açıklanamamış olsa da adipoz doku kaynaklı sitokin ve hormonların bu etkileşimde önemli bir role sahip oldukları düşünülmektedir (7,8).

Adipoz doku hücreleri olan adipositlerin çok sayıda adipokin ve adipositokin salgıladığı bilinmektedir. Bu hormon ve sitokinlerin hiperinflamatuvar cevaba neden olarak periodontal hastalık patogenezi etkileyebileceği bu duruma ek olarak, adipoz doku hücrelerinin adipokinlerin yanı sıra Reaktif Oksijen Türlerini (ROT) de yoğun olarak ürettiği ve sistemik Oksidatif Stresi (OS) arttırdığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (9-11). Çalışmalar obezlerde OS'taki artış ve/veya antioksidan kapasitedeki azalmanın periodontal hastalık patogenezi önemli bir role sahip olduğunu rapor etmektedir (10,11).

Obezlerdeki artmış ROT üretimini; gingival OS'u daha fazla artırarak periodontal sağlığı olumsuz yönde etkileyebildiği bildirilmektedir (8). Konak dokudan proinflamatuvar sitokinlerin salınımının ve OS artışının serbest radikallerin (SR) aşırı üretimiyle ilişkili olduğu rapor edilmektedir (9). SR'ler uygun şartlarda vücut savunma sisteminin bir parçası olarak görev yapmakta, uygun olmayan şartlarda üretildiklerinde ise direkt ve indirekt yollarla değişik doku ve organlara zarar verebilmektedir (11). Fizyolojik şartlarda organizmalardaki SR oluşum hızı ve bunların ortadan kaldırılma hızı dengeli bir şekilde gerçekleşmektedir ve bu durum oksitatif denge olarak adlandırılmaktadır (10). Oksitatif denge çeşitli nedenlerle bozulursa serbest radikallerin zararlı etkilerinin ortaya çıkmaya başladığı bildirilmektedir (9,11). OS; lipidler, proteinler, deoksiribonükleik asit (DNA), enzimler ve karbonhidrat (KH) yapıları gibi önemli hücre bileşenlerinde hasar meydana getirebilmektedir. Protein ve KH yapılarına kıyasla lipidlerin serbest radikal hasarına karşı daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (8). OS ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin salınımını stimüle ederek indirekt yolla doku hasarına da yol açabilmektedir (11). Kronik inflamasyon varlığının oksitatif dengeyi lokal olarak bozmasının yanı sıra sistemik olarak da OS artışına neden olduğu rapor edilmektedir (10).

Periodontal hastalıkların teşhisinde kullanılan klinik ölçümler hastalığın şiddeti hakkında bilgi verirken; hastalığın patogenezinin belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır. Periodontal hastalık patogenezinin belirlenebilmesi için konak doku cevabının da analiz edilmesi gerekmektedir (3). Birçok çalışmada tükürüğün biyokimyasal ve immünolojik analizlerinin periodontal hastalık patogenezinin belirlenmesinde faydalı olabileceği bildirilmektedir (1,3,7). Periodontal olarak sağlıklı ve hastalıklı bireylerin tükürük örneklerinin değerlendirildiği çalışmalarda bazı enflamatuvar mediatörlerin, hormon benzeri yapıların, enzimlerin ve reaktif radikallerin seviyelerinde ve/veya miktarlarında değişimler olduğu rapor edilmiştir (6,7). Son yıllarda yapılan birçok çalışmada tükürükte adipokin seviyeleri de araştırılmış ve periodontal hastalıklarda diğer inflamatuvar sitokinler gibi periodontitis patogenezinde rolleri araştırılmaya başlanmıştır. Bu adipokinlerden olan leptin ve visfatin üzerinde oldukça çok çalışılan ve popüler olan adipokinlerdendir. Leptin'in

periodontal hastalıklarda koruyucu rol üstlenebileceği belirtilirken visfatin'in proinflamatuvar sitokin gibi rol oynadığı ve yıkıma yardımcı olabileceği bildirilmektedir (5,7). Bu adipokinlerin periodontitis ile bazı sistemik hastalıkların patofizyolojik ilişkilerinin açıklanmasında kullanılabileceği öngörülmektedir.

Tüm bu bilgiler ışığı altında bu tez çalışmasında obezite-periodontitis ilişkisi göz önüne alınarak tükürükte bazı adipokinlerin, oksidatif ve antioksidatif durumun araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda obez olan ve olmayan, periodontal açıdan sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylerden tükürük örnekleri alınarak; bu örneklerde leptin, visfatin, Nitrik Oksit (NO), Total Oksidan Kapasite (TOK) ve Total Antioksidan Kapasite (TAOK) seviyeleri değerlendirilmiş, bu değerlerin birbirleriyle ve Plak İndeksi (PI), Gingival İndeks (GI), Sondlamada Kanama İndeksi (BOP), Sondlama Cep Derinliği (SCD) ve Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) gibi klinik periodontal parametrelerle ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve bel çevresi ölçümü gibi obeziteyle ilişkili klinik parametrelerle olan ilişkisi araştırılmıştır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. PERİODONSIYUM VE PERİODONTAL HASTALIKLAR

1.1.1. Tanım ve Sınıflama

Periodonsiyum dişi destekleyen sert ve yumuşak dokulardan oluşan dinamik bir yapıdır. Bu dinamik yapı fonksiyonel kuvvetlerin karşılanması, adaptasyonu ve dış ortamla ve mikrobiyal etkenlerle sürekli temas halinde olan periodontal dokuların savunmasında oldukça önemli rol üstlenmektedir (12). Periodontal hastalıklar mikrobiyal birikime bağlı olarak dişetin basit iltihabı olan gingivitisle başlamasına rağmen her zaman yıkıcı hastalık olan periodontitise dönüşmez (13). Gingivitisten periodontitise dönüşümün etyolojisi ve patolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda bir takım sistemik, lokal ve immünolojik faktörlerin periodontitis gelişimine zemin hazırladığı gösterilmiştir (12,13). Periodontal hastalıkların nedeninin tam olarak anlaşılabilmesi ve buna yönelik tedavi planlaması yapılabilmesi için hastalığın etyolojisi ve patogenezinde rol oynayan mekanizmaların ortaya çıkarılması oldukça önemlidir.

Periodontitis etyolojisinde lokal ve sistemik faktörlerin önemli rol oynadığı yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir (12-14). Mikrobiyal dental plak (MDP) ve plak içeriğindeki mikroorganizmalar, diştaşları, gıda artıkları, çapraşık dişler, kenar uyumu iyi olmayan restorasyonlar ve protetik uygulamalar, ağız solunumu, birtakım kimyasallar ve ilaçlar periodonsiyumda inflamasyona neden olabilen lokal faktörler olarak sıralanabilir (15). Sistemik faktörler ile ilgili durumlarda ise genel olarak doku cevabı değiştiğinden lokal irritan faktörlerin predispozan etkilerinin arttığı gözlenir. İmmün sistemi ilgilendiren bazı hastalıklar, endokrin sistem hastalıkları, kullanılan bazı ilaçlar, hamilelik ve genetik yatkınlık gibi durumlar bu sistemik faktörler arasında yer almaktadır. Periodontitis olgularında lokal ve/veya sistemik faktörlerin etkisiyle oluşan patolojik değişimler klinik olarak gözlemlenir (16).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda periodontal doku yıkımında iki mekanizmanın etkili olduğu tespit edilmiştir (14,17). Birinci mekanizma; bakteriler

ve bakterilerin ürettiği toksik maddeler, proteazlar ve endotoksinlerle yaptığı direkt yıkıcı etki, ikinci mekanizma ise konak tarafından üretilen enflamatuvar mediatörlerin aracılık ettiği indirekt yıkıcı etkidir (17). Her bireyde periodontal patojenlere karşı enflamatuvar yanıtın farklı olması periodontal hastalığın başlaması, ilerleme hızı ve yıkım şiddetinin farklı olmasına neden olmaktadır (18). Yani başka bir deyişle periodontal hastalıklar pek çok etkene bağlı olan ve bu etkileşimler sonucu ortaya çıkan heterojen hastalıklardır. Sistemik hastalıklar da bu etkileşimde oldukça önemli rol oynamaktadır. Diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, nötrofil disfonksiyonları, romatoid artrit ve obezite gibi hastalıklar, sigara ve alkol gibi zararlı alışkanlıklar periodontal hastalığın hem patogenezini hem de konak cevabını etkileyen ve değiştiren faktörlerdir (12,14,19).

Periodontal hastalıklar; dişleri çevreleyen destek dokuların bakteriyel enfeksiyonlara karşı verdikleri lokalize enflamatuvar reaksiyonlar ile başlayıp devamında bu dokuların yapısının ve bütünlüğün bozulması ile sonuçlanan patolojik bir durumdur (12,18). Gingivitis, dişler üzerinde oluşan mikrobiyal dental plağa karşı dişetin verildiği immün cevap sonucunda oluşan enflamatuvar durumdur. Periodontal dokulardaki klinik bulgular; gingivada renk ve doku değişiklikleri (şişlik ve/veya kızarıklık) ve gingival sulkusda periodontal sondlamada kanamadır (16). Periodontitis gingival inflamasyon, cep formasyonu, alveoler kemik ve ataşman kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Gingivitisin ilerleyerek periodontitise dönüşmesiyle birlikte dişlerde mobilite hatta patolojik migrasyonlar meydana gelebilir (18). Dişi destekleyen dokuların yıkımı yani periodontitis erişkinlerde diş kayıplarının en sık nedenidir. Ancak periodontitis toplumda gingivitise oranla daha az sıklıkta görülmektedir (19). Periodonsiyumda kollojen yapıdaki yıkımla birlikte alveoler kemikteki yıkım; birleşim epitelinin diş yüzeyi boyunca apikale doğru göç etmesine, bu göç de patolojik cep oluşumuna sebep olur. Cep derinliğinin artması diş destek olan periodontal dokuların yıkımının da hızlanmasına yol açabilir; bu süreç de dişlerin kaybedilmesine kadar gidebilir (12,17). Patolojik bir oluşum olan bu dişeti cebi temizlenmesi zor bir alan olduğundan mikroorganizmaların çoğalma ve gelişimi için ideal bir ortamdır (18).

Periodontal hastalıkların primer etiyolojik faktörü mikrobiyal dental plaktır. Biofilm; glikokaliks ve matrikste rastgele dağılmış bakteri kolonilerinin birleşmesinden oluşur (20). Diş yüzeyindeki plağın miktarı kadar, plağın mikrobiyal kompozisyonuyla, plak bakterilerin patojenitesi de hastalığın ilerleyişi açısından önemlidir (20,21). Periodontal hastalıklarla ilişkili çok sayıda mikroorganizma olduğu bilinmektedir. Oral kavitede yüzlerce çeşit mikroorganizma tespit edilmesine rağmen; bunların yalnızca %5'inin periodontitis patogenezinde rolü olduğu bildirilmiştir. Normal şartlarda sağlıklı oral florada az miktarda gram negatif anaerob spiroket ve kok bulunmaktadır. Periodontal hastalığın patogenezinde de gram negatif mikroorganizmaların baskın olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (18,19,21). Bu gram negatif anaerob bakteriler arasında bakteriodes türleri, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a), fusiform organizmalar, *Eikenella* türleri, *Campylobacter rectus*, çeşitli basiller, koklar ve spiroketler dikkati çekmektedir (22). En önemli periodontopatojenler; *Porphyromonas gingivalis* (P. gingivalis), A.a., *Prevotella intermedia* (P. intermedia), *Fusobacterium nucleatum* (F. nucleatum), *Tannerella forsythensis* (T. forsythensis), *Treponema denticola* (T. denticola), *Wolinella recta* (W. recta), *Peptostreptococcus micros* (P. micros), *Capnocytophaga*'dır (19,22). Bazı virüslerin de periodontal hastalığın seyrinde rol oynadığı bildirilmiştir (17). Bu nedenle çalışmalarda biofilm tabakasının mikrobiyal kompozisyonunun hastalığın çeşitli formlarında değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (23,24). Biofilm tabakasının mikrobiyal içeriği de periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında dikkate alınan bir faktördür (24,25).

American Academy of Periodontology (AAP) tarafından periodontal hastalıklar; immünolojik özellikleri, klinik bulguları, hastalığın seyri, etkilediği periodontal bölgeler, doku değişikliği veya kaybının derecesi, mikrobiyal flora gibi kriterleri göz önüne alınarak sınıflandırılmıştır. Akademi tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle beraber 2017 yılında güncel bir sınıflama yapılacağını bildirmiştir. Bu yeni sınıflamada; mevcut sınıflamadaki bazı eksikliklerin giderileceği rapor edilmiştir (26).

Periodontitis genel olarak kronik ve agresif periodontitis olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır ve kronik periodontitis en yaygın görülen periodontitis formudur ([12,23](#)).

1.1.2. Kronik Periodontitis

Periodontitis, mikrobiyal plak birikimiyle ilişkili olan, dişe destek dokuların yani periodontal ligament (PDL), alveoler kemik ve yumuşak dokunun enflamasyon sonucu yıkımı ile karakterize bir hastalıktır. Dolayısıyla periodontitiste mikrobiyal birikim, ataşman kaybı ve periodontal cep oluşumu görülmektedir ve bazen dişeti çekilmesi de bu duruma eşlik etmektedir ([27](#)).

Periodontal hastalıkların en sık gözlenen ve yavaş ilerleyen formu olan kronik periodontitis; dental plaktaki mikroorganizmalara karşı periodontal dokularda meydana gelen enflamatuvar cevaptır ([14,22](#)). Gingivitiste olduğu gibi kronik periodontitisin de primer etyolojik etkeni mikrobiyal dental plaktır. Hastalığın klinik seyri ve görünümü, oluşan enflamatuvar duruma ve konağın doku cevabına yani immün duyarlılığına bağlıdır ([28](#)). Periodontal dokularda oluşan yıkımın miktarı lokal, sistemik ve/veya çevresel faktörlerden etkilenir. Dişin anatomik durumu ve yapıları (malpozisyonlar, diş gelişim olukları, furkasyon alanları, kök yüzeyi konkaviteleleri), dental veya protetik restorasyonlar gibi lokal faktörler plak akümülyasyonuna zemin hazırlayıp enflamasyona neden olurken, obezite, diyabet, osteoporoz, romatoid artrit gibi sistemik durum ve hastalıklar da konak doku cevabında bozulmaya neden olarak periodontal doku yıkımını arttırabilir ([17,28](#)). Bunların yanı sıra yaş, cinsiyet, ırk, genetik özellikler gibi bireysel biyolojik faktörlerle sigara, stres gibi çevresel faktörler de konak cevabını olumsuz yönde etkileyebilir ([18](#)). Kronik periodontitis genellikle erişkinlerde görülmekle birlikte, plak ve diştaşı birikimine bağlı olarak çocuklarda ve genç erişkinlerde de görülebilmektedir. Dişetlerinde renk değişikliği, stippling yapının kaybolması, yuvarlak hatlı dişeti marjini, spontan veya hafif sondlamayla başlayabilen dişeti kanaması en sık gözlenen klinik bulgulardır ([27](#)). Periodontal klinik muayenede artmış cep derinliği ve klinik ataşman kayıpları mevcuttur, radyografik olarak da vertikal ve horizontal kemik kayıpları gözlenebilmektedir. Periodontal cep,

periodontal hastalığın en önemli bulgularından biri olup dişeti oluşunun patolojik olarak apikal yönde yer değiştirmesi şeklinde ifade edilebilir (20). Alveoler kemik yıkımının şiddetli olduğu vakalarda dişlerde yer değiştirme (migrasyon) ve mobilite görülebilir. Kronik periodontitis olgularında ağrı nadir görülen bir semptomdur ve ağrısız seyretmesi hastalığın erken dönemde teşhis ve tedavisini zorlaştırır. Ağrı genellikle periodontal apse oluşumu ile birlikte ortaya çıkar (19). Kronik periodontitisin ilerleme hızı, hastadan hastaya, aynı hastada dönemden döneme ve yine aynı hastada bölgeden bölgeye bile oldukça değişkenlik gösterebilir, genellikle yavaş seyirlidir. Bununla beraber, konak-bakteri etkileşimi sonucu ortaya çıkan iltihabi mediatörlerin lokal, sistemik ve çevresel faktörlerle artmasıyla, hızlı yıkım periyotları da gözlenebilmektedir (29). Kronik periodontitisin prevalansı, dağılımı ve şiddeti hastalığın değerlendirilmesinde kullanılan önemli belirteçlerdir (23,24).

Kronik periodontitis ağız içerisinde etkilenen bölgenin oranına göre generalize ve lokalize olmak üzere iki gruba ayrılır (27). Hastalığın şiddetine göre yapılan sınıflandırmada ataşman kaybı miktarı dikkate alınmaktadır. Kronik periodontitis ataşman kaybının miktarına göre de hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç gruba ayrılır (17,30). Periodontal hastalığın ilerleme hızına göre de tüm periodontitis vakalarının % 10–15 ini hızlı ilerleyen periodontitis, % 80'nini orta düzeyde ilerleyen periodontitis ve %5-10'nu da çok az ilerleme gösteren veya hiç ilerleme göstermeyen periodontitis vakaları olduğu rapor edilmiştir (20,25).

Kronik periodontitiste de periodontal doku yıkımıyla ilgili olarak özellikle üç spesifik bakteri türü yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir (19,22,25). Bu üç önemli periodontopatojen bakteri; *P. gingivalis*, *A.a.* ve *T. forsythensis*'tir (22).

P. gingivalis; daha çok periodontal hastalığın yıkıcı formlarında ve aktif dönemlerinde, şiddetli kronik periodontitis vakalarında yoğun olarak bulunurken; sağlıklı ve gingivitisli dişetinde ve dişsiz alanlarda ise yok denecek kadar azdır (29). *P. gingivalis* fimbriyaları aracılığıyla dişeti dokusu yüzeylerine tutunur. Polimorfonükleer lökosit (PMNL)'ler tarafından yapılan fagositoza karşı dirençli polisakkarit kapsüle sahiptir. Diğer gram-negatif bakteriler gibi lipopolisakkarit (LPS) yapıda endotoksin içermez (22). *P. gingivalis*in en büyük virülans faktörü,

ürettiği enzimlerdir. Bu enzimlerden kollajenaz ve tripsin benzeri proteazlar, *P. gingivalis* için spesifik enzimlerdir. Bu şekilde diğer siyah pigmente gram-negatif anaerob bakterilerden kolaylıkla ayırt edilebilir. *P. gingivalis* ürettiği bu enzimlerle kompleman komponentleri ve immünglobülin (Ig)'ler gibi önemli serum proteinlerini rahatlıkla yıkabilmektedir ([19,22](#)).

A.a.; sıklıkla agresif periodontitiste izlenen ancak kronik periodontitis patogeneğinde de rol oynayan bir mikroorganizmadır. *P. gingivalis* gibi A.a'nın da fimbriyaları vardır ve diğer gram-negatif anaeroblarda olduğu gibi LPS yapıda endotoksini bulunur ([17](#)). A.a. ayrıca PMNL'ler üzerine sitotoksik etki gösterecek ve IgG antikorlarını etkisizleştirecek bir lökotosin üretir ([29](#)). Yapılan çalışmalarda A.a.'nın invaziv bağırsak bakterilerine benzer tarzda epitelyal hücreler arasına invazyon yapabileceği gösterilmiştir ([22,28](#)). Erken yaşlarda başlayan periodontitis olgularında sistemik antibiyotik kullanımı olmadan yalnızca lokal debridmanla yapılmaya çalışılan tedavi prosedürlerinde de başarısızlık bu mikroorganizmanın doku derinliklerine kadar invaze olmuş olmasından kaynaklanabileceği belirtilmektedir ([24](#)).

T. forsythensis; gram-negatif fusiform bir bakteridir. *T. forsythensis* hem periodontal olarak sağlıklı dokularda hem de periodontitisli dokularda alveoler kemik kaybı ile ilişkisi olduğu tespit edilen bir bakteridir, bu yüzden periodontal hastalığın teşhisinde güvenilir bir patojen olmadığı sonucuna ulaşılmıştır ([22,29](#)).

Plağa bağlı gingivitislerde ve kronik periodontitis vakalarında biyolojik sıvılarda önemli bir değişim gözlenebilmektedir. Özellikle oral biyolojik sıvılarda; yani dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve tükürükte miktar, kalite, kantite ve içerik açısından önemli değişiklikler meydana geldiği gösterilmiştir ([18,19](#)). Bu nedenle periodontal sağlık ve hastalık tespitinde DOS ve tükürüğün biyokimyasal analizi başarılı sonuçlar verebilmektedir. Kısacası DOS ve tükürük gibi biyolojik sıvılarda Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) ve Nitrik Oksit (NO) gibi iltihabi mediatörlerin seviyelerinde meydana gelen değişimlerin ölçülmesi periodonsiyumdaki iltihabi aktivitenin iyi bir göstergesi olabileceği belirtilmektedir ([25,28](#)).

1.1.3. Kronik Periodontitisin Etyolojisi

Kronik periodontitisin primer etyolojik etkeni mikrobiyal dental plaktır. Mikrobiyal dental plağın varlığı ve miktarı kadar kompozisyonundaki bakterilerin patojenitesi de oldukça önemlidir (31). MDP’de dörtyüzün üzerinde mikroorganizma türü izole edilmiştir, ancak kronik periodontitisin oluşumu ve ilerlemesinde de belirgin rolleri olan periodontopatojenler; P.gingivalis, F. nucleatum, P. intermedia, T. forsyhia, T. denticola, C. rectus, A.a., peptostreptokoklar ve spiroketlerdir. Bu bakteriler konak dokuya invaze olup, kolonizasyon sağlayıp kendilerine özgü virülans faktörleriyle doku yıkımı yaparlar (18,29). Kronik periodontitiste de periodontopatojenlerle birlikte bazı virüs türlerinin de bu hastalığın etyolojisinde rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (17,24,32). Saygun ve ark. (32-34) çalışmalarında Epstein Barr Virüs (EBV) ve Cytomegalovirüs (CMV) gibi virüslerin artmış cep derinliği ile aralarında pozitif korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir.

MDP bu hastalıkta primer etkendir; bununla birlikte dental ve protetik restorasyonlar, dişin anatomik yapısı, malpozisyonlar, çürükler ve kök rezorpsiyonları gibi plağın akümülyasyonunu kolaylaştıran veya etkisini arttıran değişik lokal faktörler de kronik periodontitisin etyolojisinde önemli role sahiptir. Obezite, diabet, osteoporoz, AIDS, Down Sendromu gibi sistemik hastalık ve durumlar da kronik periodontitisin etyolojisinde önemli diğer faktörlerdir (25,30).

1.1.4. Kronik Periodontitisin Prevalansı

Kronik periodontitisin orta şiddetli formu yetişkin popülasyonunu büyük ölçüde etkilerken, şiddetli formu ise popülasyonun yaklaşık %10-15’ini etkilemektedir (27). Kronik periodontitisin görülme sıklığı farklı popülasyonlarda değişiklik gösterir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar periodontal hastalıkların ve periodontal doku kayıplarının kadınlarda erkeklere oranla daha fazla olduğunu göstermektedir (34-37). Ayrıca periodontitisin görülme sıklığının siyah ırkta beyaz ırka oranla daha fazla olması; hastalığın oluşumunda irksal faktörlerin etkili olduğunu ortaya koymaktadır (38-40). Periodontal hastalığın prevalansının ve ataşman kaybının şiddetinin yaşla doğru orantılı olarak arttığı bildirilmektedir (39). Kronik periodontitis genelde

erişkinlerde görülür ancak dental plak ve diştaşı birikimine bağlı olarak çocuklarda ve adolesan dönemde de görülebildiği rapor edilmiştir (36,40).

1.1.5. Kronik Periodontitisin Dağılımı ve Şiddeti

Kronik periodontitis, ağız içinde etkilenen bölgenin büyüklüğüne göre lokalize ve generalize form olmak üzere iki gruba ayrılır. Hastalıktan etkilenmiş diş sayısı tüm dişlere oranlandığında bu oran $<30\%$ ise lokalize; $>30\%$ ise generalize form olarak tanımlanır (27). Lokalize ve generalize form da klinik ataşman kaybının miktarına bağlı olarak hafif şiddetli, orta şiddetli ve şiddetli olmak üzere 3 alt gruba ayrılır (18).

Kronik periodontitisin hafif şiddetli formunda klinik ataşman kaybı 1-2 mm arasındadır, subgingival ve supragingival alanlarda plak birikimi ile birlikte değişik miktarlarda diş taşı bulunur. Sondlamada kanama ve radyografik olarak az miktarda kemik kaybı gözlenir. Molar dişler bölgesinde de sondlamada minimal furkasyon girişine rastlanabilir (34).

Orta şiddetli formda klinik ataşman kaybı 3-4 mm arasındadır, bazı dişlerde orta derecede mobilite gözlenir. Sondlamada kanama gözlenir. Radyografik olarak kemik kaybı genellikle horizontal yöndedir ve ataşman kaybı 40% civarındadır. Klinik olarak furkasyon bölgesindeki defekt artmıştır ve radyografide furkasyon bölgesinde radyolusent bir görünüm vardır (31).

Şiddetli formda ise klinik ataşman kaybı 5 mm ve daha fazladır. Belirgin furkasyon defekti ve ilerlemiş diş mobilitesi görülür. Radyografik incelemede kemik kayıpları 40% 'in üzerindedir ve horizontal kemik kayıplarına ilave olarak vertikal kemik kayıpları da gözlenir (37).

1.1.6. Kronik Periodontitis İçin Risk Faktörleri

Günümüzde periodontal hastalığın primer etyolojik etkeni mikrobiyal dental plak olan bakteriyel bir enfeksiyon olduğu bilinmektedir. Subgingival floradaki

patojenlerinden bir kısmının, potansiyel virulansa sahip olduğu bildirilmiş, periodontal hastalığın patogenezi ve etyolojisiyle de aralarında güçlü bir ilişkili olduğu gösterilmiştir (20,24,30). 1960'lı yıllarda periodontal hastalığa yakalanma açısından bütün bireylerin eşit riske sahip olduğu görüşü yaygınken; yaş ilerledikçe periodontal hastalığa yakalanma oranının artması; bu görüşün bilimsel olarak sorgulanmaya başlamasına ve birtakım araştırmalarla elde edilen bulguların yeniden gözden geçirilmesine olanak sağlamıştır (20). Periodontal hastalığın değerlendirilmesinde gingival enflamasyonun yanı sıra, cep derinliği ve klinik ataşman kaybı ölçümlerinin de yapıldığı çalışmalarda bütün bireylerde hastalığın şiddetinin eşit derecede olmaması da periodontal hastalığın evrensel olduğu görüşünün tekrar sorgulanmasına sebep olmuştur. Bazı bireylerde hastalık oldukça şiddetliken bazı bireylerin hastalıktan çok az ya da hiç etkilenmemiş olması; periodontal hastalığa karşı duyarlılık ya da direnç kavramlarının araştırılmasına yol göstermiştir (20,29,31). 1960'lı yıllardan 1980'li yıllara kadar yapılan bu araştırmaların ve çalışmaların sonucunda; mikrobiyal dental plak bakterilerinin virulansının, konak enflamatuvar cevabının ve immün sistemin bu hastalığın patogenezinde kompleks bir etkileşimle karşılıklı etkili olduğunu göstermiştir (36,39). Günümüzde de kabul edilen görüş periodontitisin lokal, çevresel, sistemik ve genetik faktörlerin etkisi altında olduğu ve bu faktörlerin de karşılıklı olarak birbirini etkilediği multifaktöriyel bir hastalık olduğu şeklindedir (18,21,39).

1.1.6.1. Geçirilmiş Periodontitis Varlığı

Daha önceden geçirilmiş periodontitis hikayesi bulunan bireyler enfeksiyonun tekrar etmesi, kemik yıkımı ve ataşman kaybı açısından yüksek risk taşırlar. Bu bireylerde başarılı bir tedavi uygulanmış olsa bile; gerek periodonsiyum harabiyetine bağlı olarak mevcut anatomik yapının plak retansiyonuna neden olabilecek şekilde değişmesi gerekse genetik yatkınlık ve hassasiyet açısından tekrar periodontitis görülme ihtimali sağlıklı bireylere nazaran artmıştır (24,39).

1.1.6.2. Lokal Faktörler

Mikrobiyal dental plak birikimi kronik periodontitisin etiyolojisindeki esas faktördür. Plak birikimiyle beraber diş taşı, subgingival çürükler, çapraşık dişler, taşkın ve uygun olmayan restorasyon marjınları, kemik ve ataşman kaybı sonucu açığa çıkan furkasyon bölgeleri, kök yüzeyi gelişim olukları ve konkaviteleri plak birikimine neden olan diğer önemli lokal faktörlerdir ([18,30,34](#)).

1.1.6.3. Sistemik Faktörler

Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite, immün sistem hastalıkları, metabolik sendrom, osteoporoz, C vitamini alımının ve emiliminin eksikliği ile D vitamini eksikliği gibi sistemik durumlar periodontal hastalığın şiddetini arttırabilen faktörlerdir. Sistemik durum kontrol altına alınmadan yapılan periodontal tedavilerde periodontal yıkımın önlenmesinin ve başarı sağlanmasının mümkün olmadığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir ([36,38,41](#)).

1.1.6.4. Çevresel Faktörler

Sigara, alkol, emosyonel stres ve cinsiyet gibi çevresel faktörlerin periodontal hastalığın şiddetini arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ([39,41,42](#)). Sigara ve alkol kullanımının kronik periodontitisli bireylerde kemik ve ataşman kaybının şiddetinde arttırdığı bildirilmiştir ([43](#)). Emosyonel stres de periodontal hastalığın şiddetini arttıran bir diğer faktördür ([44](#)). Yapılan çalışmalar kadınların erkeklere oranla periodontal hastalıklara daha yatkın olduğunu ve hastalığın yıkım şiddetinin kadınlarda erkeklere oranla daha fazla olduğunu göstermiştir ([44-46](#)). Çalışmalar yüksek stres altında bulunan bireylerde periodontal hastalık görülme ihtimalinin arttığını ve tedaviye yanıtın da azaldığını göstermektedir ([48,49](#)).

1.1.6.5. Genetik Faktörler

Periodontal yıkım genel olarak aile üyeleri arasında veya aynı ailenin farklı kuşaklarında görülür, bu durum periodontal hastalık için genetiğin bir risk faktörü

olabileceği fikrinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur (40). Periodontal hastalığın genetik açıdan değerlendirilmesi ilk olarak regresyon analizlerine dayanmaktadır. Regresyon analizlerinde periodontal yıkımın aile bireyleri arasında geçiş gösterebildiği ve farklı kuşakların da bu durumdan etkilenebileceği gösterilmiştir (50,51). Yapılan ilk çalışmalarda periodontitisin otozomal dominant ya da otozomal resesif geçiş gösterebileceği belirtilmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde MDP'ye verilen yanıtın daha çok benzerlik taşıdığı ve periodontal yıkım ve hastalık görülme oranının ikiz olmayanlara oranla daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmalar genetik faktörlerin periodontitis gelişiminde öneminin anlaşılması açısından yol gösterici olmuştur. Daha sonra moleküler ve genetik yöntemlerin gelişmesine paralel olarak gen polimorfizmlerinin araştırılması ile; periodontal hastalık görülme insidansının bazı gen polimorfizmlerine sahip bireylerde daha fazla olduğu rapor edilmiştir (40,50,51).

1.1.7. Kronik Periodontitisin Histopatolojisi

Kronik periodontitisin patogenezinin anlaşılması hastalığın tedavi alternatiflerinin belirlenmesinde yol gösterici olacaktır. Periodontal hastalıkların patogenezi histopatolojik olarak Page ve Schroeder tarafından 4 aşamada değerlendirilir (17,31).

1. Başlangıç Lezyonu
2. Erken Lezyon
3. Yerleşmiş Lezyon
4. İlerlemiş Lezyon.

1.1.7.1. Başlangıç Lezyonu

Dental plak oluşumu ve birikimini takip eden dört gün içerisinde başlayan durumdur. Klinik olarak bir bulgusu olmasa da; hücresel düzeyde plağa karşı akut inflamatuvar cevap mevcuttur. Akut inflamatuvar hücreler (lökositler) yoğun olarak gingival sulkusta lokalizedir ve bağlantı epitelinin bir kısmı ile bağ dokunun en üst tabakası enflamasyondan etkilenmiştir (34). Gingival enflamasyonla ilişkili ilk

değişiklikler; vasküler dilatasyon ve kan akımındaki artıştır. Birleşim epiteline ve gingival sulkusa PMNL göçü izlenir. Enflamatuvar infiltrat oranı % 5-10 arasındadır (24). Başlangıç lezyonunun karakteristik özelliği enflamatuvar infiltrasyonun gerçekleşmesi ve kollojen kayıplarının olmasıdır (49). Histolojik olarak yapılan incelemede; enflamasyon bölgesinde kollojen kaybı olduğu ve enflamatuvar infiltrat alanının serum proteinleri ve enflamatuvar hücreleriyle dolu olduğu gözlenmektedir (31).

1.1.7.2. Erken Lezyon

Dental plak birikimini takip eden 4-7 günde ortaya çıkan durumdur. Başlangıç lezyonuna cevap olarak; konak defans mekanizmalarının yetersiz kalması ve enfeksiyonu ortadan kaldıramaması sonucu gelişir. Bu dönemde kapiller proliferasyonla birlikte retepegler arasında da kapiller artışı ve buna bağlı olarak da eritem görülür. Bu dönemde klinik olarak ödem, eritem ve sondlamada kanama mevcuttur yani gingivitis bulguları vardır (27). Kollojen yıkım oranı % 70'lere kadar çıkabilmektedir. Yıkılan kollejenlerin boşluğunu enflamatuvar infiltrat doldurmuştur (36). Birleşim epiteli altındaki bağ dokusunda yoğun lenfosit infiltrasyonu gözlenir. Bu lenfositlerin çoğunluğunu T hücreleri oluşturur (%75) (34). Lenfositlerin yanısıra bölgede makrofajlar, plazma hücreleri, nötrofiller ve mast hücreleri de mevcuttur. Birleşim epitelinde retepeg oluşumu gözlenmeye başlar (43).

1.1.7.3. Yerleşmiş Lezyon

Dental plak oluşumunu takip eden 14-21 günde ortaya çıkan durumdur. Bu lezyon kronik gingivitis olarak da tanımlanmaktadır (31). Bu evrede damarlarda dilatasyon mevcuttur. Venöz dolaşım bozulmuştur ve kan akımında yavaşlama gözlenir. Eritrositler bağ dokuya geçiş gösterir ve hemoglobinin yıkımı sonucu gingivada renk değişikliği oluşur (29,37). Yerleşik lezyonun primer karakteristik özelliği; bölgeye yoğun plazma hücre infiltrasyonu olmasıdır. Bu plazma hücrelerinin çoğu immünglobulin G (IgG) üretirler (41,42). Mikroskopik olarak birleşim epitelinde intersellüler alanların genişlediği ve bu alanların debrisle dolu olduğu gözlenir. Birleşim epitelindeki retepeglerin de bağ dokusunun içerisine doğru

invaze olduğu görülür. Birleşim epiteli ve oral sirküler epitelin bağ dokusu içerisine proliferasyonu ile cep epiteli şekillenmeye başlar. Cep epiteli birleşim epitelinin bağ dokusu içerisine proliferasyonu ve lateral yönde gelişmesi ile olgunlaşır (52). Ayrıca bazal laminanın bazı alanlarında da deformasyonlar oluşmuştur. Bağ dokudaki kolajen liflerin yapısı bozulmuştur ve bu yapısı bozulan alanları nötrofiller, lenfositler, plazma hücreleri, monositler ve mast hücrelerinden oluşan infiltrat doldurmuştur (53,54). Bu aşamada kollojen yıkımı yoğun olarak gözlenmekle birlikte bu yıkıma ek olarak fibröz bağ dokusu matriksinde de yıkım vardır ancak bu evrede kemik yıkımı gözlenmez (34).

1.1.7.4. İlerlemiş Lezyon

Yerleşmiş lezyonun alveoler kemiğe ilerlemesiyle oluşan durumdur. İlerlemiş lezyon, patolojik olarak derinleşen cepler, yüzey ülserasyonları, dişeti fibrozisi, alveoler kemik ve periodontal ligamentte harabiyet, dişlerde mobilite ve migrasyonla karakterizedir. Alveol kemiğinde kemik içi defektlere de sıklıkla rastlanılmaktadır. Lezyon artık lokalize değil apikal ve lateral yönde genişlemektedir (31,34,53). Bu tablo belirgin bir periodontitis tablosudur. Etkilenen bölgeye lenfosit, plazma hücresi ve makrofaj infiltrasyonunun devam ettiği gözlenir. Bu evrede de periodontal cep formasyonu ve cep epitelinde de ülserasyonlar görülür (55). Bu aşama gingivitisten periodontitise geçiş olarak kabul edilir. Bu evrenin en temel özelliği ise; T hücrelerin yerine B hücrelerinin görülmesidir (44,55).

Periodontitis patogeneğinde pek çok faktör etkilidir, bu faktörler karşılıklı etkileşim halindedir, bu etkileşim oldukça karmaşıktır ve tam olarak da açıklığa kavuşturulamamıştır. Hastalığın gelişiminde birincil etken mikrobiyal dental plak ve plağın kompozisyonunu oluşturan bakterilerdir (56,57). Ancak yalnızca bakterilerin bulunması hastalığın ilerlemesini ve şiddetini açıklamakta yetersizdir. Periodontopatojenler etkilerini direkt ya da indirekt olarak gösterirler (22). Direkt etki doğrudan doku yıkımına sebep olurken; indirekt etki konak yanıtı üzerinde stimülasyon ya da inhibisyon şeklinde meydana gelmektedir. Direkt doku yıkımında, bakteriler periodontal doku ve hücrelere invaze olurlar, bu dokularda hücre ölümüne ve nekrozuna sebep olan maddeler üretirler (29,45). Pek çok periodontopatojen

bakteri etkisini direkt doku yıkımı şeklinde gösterir ancak; doku yıkımında esas olan mikroorganizmalar ve konak hücrelerinin bu mikroorganizmalara verdiği immün yanıtıdır (39). Konak yanıtı, akut inflamatuvar hücrelerin antimikrobiyal aktiviteleri ile kronik inflamatuvar hücrelerin bu duruma karşılık geliştirdiği adaptif aktivitenin karşılıklı etkileşimi şeklindedir (39,58).

Enflamatuvar cevap sırasında, aktive olmuş iltihabi hücreler yanı sıra dokunun yapısal hücreleri tarafından da salınan çeşitli proteinazlar, prostaglandinler ve sitokinler gibi konak cevabı mediyatörleri periodontal doku yıkımında önemli bir role sahiptir (57,59). Periodontal hastalıklarda enflamatuvar cevabın düzenlenmesinde en önemli rol sitokinlere aittir. Aktive olmuş monositler, makrofajlar ve T lenfositleri tarafından salınan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığı da yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir (60,61).

Kısacası periodontal hastalığın patogenezi oldukça komplekstir ve sonuçta oluşan hastalık tablosu da çeşitlilik gösterir. İmmünoinflamatuvar yanıtlar bazen periodontal hastalığın oluştuğu alanda sınırlanmasına neden olurken, birçok hastada farklı lokal ve sistemik immünoinflamatuvar mediyatör profilleri ve değişmiş immün yanıtın gelişmesi ile ilerleyici karakterde lezyonların oluşumuna yol açabilmektedir (21,30,62).

1.1.8. Hastalığın ilerlemesi

Gingivitis ve periodontitis histolojik olarak doku yıkımıyla karakterize hastalıklardır. Gingivitiste doku yıkımı yumuşak doku ile sınırlıdır ancak periodontitiste yumuşak doku yıkımına ek olarak kemik dokuda da yıkım mevcuttur (63).

Periodontal hastalıklarda doku yıkımının mekanizmasının tam olarak anlaşılabilmesi için gingivitis ve periodontitisin birbirleriyle olan ilişkisinin iyi analiz edilmesi gerekmektedir. Gingivitis ve periodontitis arasındaki ilişki uzun yıllar boyunca çalışmalara konu olmuştur (62,64,65). Önceleri bütün gingivitislerin

periodontitise dönüştüğü kanısı hakimken; bugün geçerli olan görüş bütün gingivitislerin periodontitise dönüşmediği, ancak bütün periodontitislerin öncesinde mutlaka gingivitis geçmişi olduğu şeklindedir (20). Gingivitisten periodontitise dönüşümün nedeni tam olarak açıklanamamıştır ancak gingivitisten periodontitise geçişin plak kompozisyonundaki değişimle alakalı olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (65,66). Periodontal dokulardaki yıkımın derecesi; plak kompozisyonundaki değişim ve bu değişime bağlı olarak konağın verdiği doku cevabı ile alakalıdır (39). Konak dokunun verdiği bu cevapta bireysel faktörlerin etkisi çoktur. Bu bireysel faktörler; yaş, sigara kullanımı, lokal faktörler, stres gibi çevresel faktörler, genetik faktörler ve diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, immünolojik bozukluklar ve obezite gibi sistemik hastalıklardır. Sistemik hastalıklar periodontopatojenlere verilen doku yanıtını değiştirerek periodontitisin gelişiminde rol oynayabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (24,39). Dolayısıyla bu hastalıkların periodontitis patogenezindeki rollerinin araştırılmasının bu hastalıklara sahip bireylerde gerek hastalık başlamadan önlem alınmasında gerekse hastalık oluşuktan sonra uygulanabilecek tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (42,45).

1.2. OBEZİTE

1.2.1. Obezite Tanımı ve Genel Bilgiler

Obezite, vücuda alınan gıdalar ile vücutta harcanan enerji arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan; vücut ağırlığıyla ilişkili olarak adipoz dokuda yağ miktarının aşırı ve sağlıksız bir şekilde birikmesi olarak tanımlanabilir (67). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi, adipoz dokunun vücutta genel sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı şekilde birikmesi şeklinde tanımlamıştır (68). Obezite; genetik, metabolik, endokrin, nörolojik, sosyoekonomik ve psikolojik faktörlere, fiziksel aktivite azlığına, yanlış beslenme alışkanlıklarına ve cinsiyete bağlı olarak gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır (69).

Obezitenin oluşumunda yaşam biçiminin %70, genetiğin ise %30 etkili olduğu bildirilmektedir (70). Obezitenin genel sağlık üzerindeki etkisinin yirmi yıllık

yaşlanmayla aynı olduğu, hatta sigara ve alkolün vücuttaki etkisinden daha fazla zararlı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (69,70). Günlük alınan enerji miktarı günlük harcanan enerji miktarını % 5 aştığında ve bu durum süreklilik arz ettiğinde yıllık yaklaşık 5 kg ağırlık artışı gerçekleştiği bildirilmiştir (70). Bu durum yıllara yayıldığında da bireyin gelecekte obezite açısından risk grubunda olacağı sonucuna varılmıştır (67,70).

Obezite mortalite ve morbidite için bir risk faktörü ve birçok kronik hastalık için de predispozan faktördür. Hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, kanserler, metabolik sendrom, insülin direnci, Tip-2 Diabetes Mellitus (T2DM), periodontal hastalıklar, kalp hastalıkları, aritmiler, myokard enfarktüsü gibi pek çok hastalık obezite ile beraber görülmektedir. Tablo 1.1’de obezite ile ilişkili hastalıklar özetlenmiştir (71-73). Bu hastalık ve komplikasyonlar, genel yağ dokusu birikiminden ziyade bel çevresi ve/veya üst vücut yağ dokusu birikimi ile ilişkilidir (70,71). Bu ilişkideki mekanizma tam olarak açıklanamamış olsa da, yapılan çalışmalarda intraabdominal yağ dokusunun diğer yağ dokularına oranla daha fazla lipofilik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (72). Obezite ile insülin direnci arasındaki ilişki; serbest yağ asitlerinin insülinin etkisini bozması ve adipositlerden salınan TNF- α ’nın insülinin etkisini bloke etmesi şeklinde iki mekanizmayla açıklanmıştır (69,72). Obez hastalar kan glikoz dengesini sağlamak için daha fazla insüline ihtiyaç duyarlar ve bu durum hiperinsülinemi olarak adlandırılır. Obezitede, vücutta uzun süreli devam eden ve düşük dereceli sistemik enflamasyon mevcuttur (73). Yapılan çalışmalarda obez çocuk ve yetişkinlerde kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğu bilinen C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve TNF- α gibi enflamatuvar mediatörlerin serumda yüksek seviyede olduğu bildirilmiştir (70,73). Yine yapılan çalışmalarda erken yaşlarda başlayan obezite veya genç erişkin dönemi obezitesinin yetişkinlik döneminde de devam ederse; sistemik sağlık açısından ileri yaşlarda görülen obeziteye oranla çok daha zararlı olabildiği gösterilmiştir (74). Ölüm riskinin, normal ağırlıklı olanlara kıyasla aşırı kilolularda %20-40 arasında arttığı, obezlerde ise yaklaşık 2-3 kat arttığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (69,74,75).

Obezitenin her yaş grubunda görülmekle birlikte en sık orta yaşlarda görüldüğü ve 55 yaşından sonra sıklığının azalmaya başladığı rapor edilmiştir (74,75). Obezite kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Kadınlarda daha sık görülmesinin en önemli nedenleri arasında gebelikler esnasında alınan kiloların verilememesi ve östrojenin adipoz dokuyu artırıcı etkisi olması sayılabilir (76). Kadınlarda obezite daha sık görülmekte iken erkeklerde fazla kilolu olma oranı daha yüksektir. Evlilik sonrası dönemde her iki cinsten de obezite prevalansında artış gözlemlendiği bildirilmiştir (76,77).

Epidemiyolojik ve klinik araştırmalar enfeksiyöz hastalıkların şiddetinin ve sıklığının obez bireylerde obez olmayan bireylere oranla daha fazla olduğunu göstermiştir (71,78). Obezitede gözlenen enfeksiyon insidansındaki artış ve zayıf antikor cevabının mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, adipoz dokudaki düşük oksijen basıncı ve düşük mekanik ventilasyon fonksiyonu gibi lokal faktörler ile DM ve bozulmuş immün cevabın bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir (79). Yine obez bireylerde hücrelerde immün cevap ve fagositoz fonksiyonundaki bozukluğu araştıran çalışmalarda, obezitenin bozulmuş immün fonksiyonla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (78,79).

Türkiye Obezite Araştırma Derneği'nin 2000 ve 2005 yılları arasında yaptığı araştırmaya göre, Türkiye nüfusunun % 27,52'si obez olduğu, aşırı şişmanlar da dahil edince bu oranın yüzde 39'u geçtiği bildirilmiştir (80). Kadınlarda bu oran % 28,24 iken erkeklerde % 26,8'dir. Kentlerde bu oran % 41,6 iken kırsal kesimlerde % 27,9 olarak açıklanmıştır. Eğitim düzeyi düşük, okur-yazar olmayanlar arasında rastlanan obezite %33,4 iken, yüksekokul mezunlarında bu oran % 19'lara düşmektedir. Dar gelirli gruplarda % 29,6 iken, yüksek gelir seviyesine sahip bireylerde obezite sıklığı %18,5'lerde seyretmektedir (80). 2015 yılında açıklanan "Türkiye obezite profili" çalışması sonuçlarına göre ülkemizde obezitenin artan bir seyir gösterdiği, obezite oranlarının kadınlarda yaklaşık 1.4 kat arttığı, erkeklerde ise 0.25 kat azaldığı bildirilmiştir (81). Aşırı obez gruplar arasında ev hanımları ve emekliler önde gelmektedir (80,81). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ-WHO) 2008 yılı verilerine göre, Türkiye'de kadınlarda obezite prevalansı % 34 iken erkeklerde bu oran % 21,7'dir (82).

Tablo 1.1. Obezite ilişkili sağlık sorunları (71-73)

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hipertansiyon ➤ Koroner kalp hastalığı ➤ Serebrovasküler hastalıklar ➤ Varikoz venler ➤ Derin ven trombozu
SOLUNUM SİSTEMİ	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Solunum güçlüğü ❖ Uykuya bağlı hipoventilasyon ❖ Uyku apnesi ❖ Obezite hipoventilasyon sendromu
SİNDİRİM SİSTEMİ	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hiatus hernia ✓ Safra taşları ✓ Karaciğerde yağlanma ve siroz ✓ Kolorektal kanser
METABOLİK ETKİLER	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dislipidemi ▪ İnsülin direnci ▪ Tip 2 Diabetes Mellitus ▪ Hiperürisemi
ENDOKRİN ETKİLER	<ul style="list-style-type: none"> • Artmış adrenokortikal aktivite • Değişmiş cinsiyet hormonları • Meme kanseri • Polikistik over sendromu • Aşırı kılınma
İSKELET KAS SİSTEMİ	<ul style="list-style-type: none"> ○ Osteoartrit ○ Sinir sıkışmaları
BÖBREKLER	<ul style="list-style-type: none"> 🚩 Proteinüri
ÜREME SİSTEMİ VE İDRAR YOLLARI	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Endometriyal kanser ➤ Prostat kanseri ➤ Stres inkontinansı
DERİ VE MUKOZA	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Akantozis nigrikans ✓ Lenfoödem ✓ Aşırı terleme ✓ Deri döküntüleri

1.2.2. Obezite Tanı Yöntemleri

1.2.2.1. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Ölçümü

Obezite tanısında en sık kullanılan yöntem *vücut kitle indeksi (VKİ)* ölçümüdür. Obezitenin tanımlanması, derecelendirilmesi ve tedavi ilkelerinin belirlenmesinde çoğunlukla VKİ kullanılır (84). VKİ, kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden

boyun karesine bölünmesiyle elde edilir ve elde edilen sonuç 4 grup olarak sınıflandırılır. Bu gruplar;

- 1- Düşük kilolu (VKİ 18,5 kg/m²'den daha az),
- 2- Normal kilolu (VKİ 18,5 ile 24,9 kg/m² arasında olanlar),
- 3- Aşırı kilolu (VKİ 25,0 ile 29,9 kg/m² arasında olanlar), 4-
- Obez (VKİ 30,0 kg/m²'den daha büyük olanlar) ([84,85](#)).

Obez grubu da kendi içinde 3 alt gruba ayrılır;

- a) Sınıf I (VKİ 30-34.9 kg/m² arasında olanlar),
- b) Sınıf II (VKİ 35-39.9 kg/m² arasında olanlar),
- c) Sınıf III (Ekstrem-Morbid obezler) (VKİ 40.0 kg/m² 'den büyük olanlar) ([84](#)).

Kendi ideal kilolarının %20-%40'ının üzerinde olan kişiler tüm obezlerin %90'ını oluşturmaktadır ve "ılımlı obez" olarak tanımlanmaktadır. Kendi ideal kilosunun %41- %99'u üzerinde olanlar "oldukça obez" olarak tanımlanmaktadır ve bu kategoride olanlarsa tüm obezlerin %7- 8'ini oluşturmaktadır. Kendi ideal kilosunu %100 veya daha fazla aşanlar ise "çok şiddetli, ölümcül obez" olarak tanımlanmaktadır ve bunlar da tüm obezlerin %2-3'ünü oluşturmaktadır ([71,84](#)).

VKİ yağ miktarının genel bir göstergesi olup yağ dağılımı hakkında bilgi vermez. Bu nedenle büyüme çağındaki çocuklarda, hamilelerde, sporcularda, yaşlılarda, ödemle seyreden hastalığı olanlarda VKİ ölçümü doğru sonuç vermeyeceğinden tercih edilmemelidir ([79](#)).

1.2.2.2. Bel Çevresi Genişliği Ölçümü

Bel çevresi genişliği (BÇG), abdominal obeziteyi belirlemede kullanılan bir yöntemdir ([82](#)). Erkekler için 94 cm, kadınlar için 80 cm BÇG referans değerleridir ([84,85](#)). Bel çevresi açısında obezite için yüksek riskli sınır değer kadınlar için ≥ 88 cm, erkekler için ise ≥ 102 cm'dir. Asyalılar için modifiye edilen yüksek riskli sınır

değerler ise kadınlar için ≥ 80 cm, erkekler için ise ≥ 90 cm'dir (82). VKİ indeksi 25 kg/m²-34,9 kg/m² arasında olan hastalarda yüksek BÇG ölçümü T2DM, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturabileceği belirtilmektedir (86).

BEL ÇEVRESİ İLE İLİŞKİLİ METABOLİK HASTALIKLAR İÇİN RİSK	
Artmış risk	Yüksek risk
Erkek > 94 cm	> 102 cm
Kadın > 80 cm	> 88 cm

Şekil 1.1. Bel çevresi ve cinsiyetler açısından risk değerleri (84)

1.2.2.3. Bel-Kalça Oranı Ölçümü

Obezite ile ilişkili hastalık riskinin öngörülmesi açısından abdominal yağ miktarının total vücut yağ miktarına kıyasla daha belirleyici ve yararlı bir ölçüm yöntemi olduğu bildirilmiştir (87). *Bel-kalça oranı (BKO)*, bel çevresinin ölçümünün kalça çevresi ölçümüne bölünmesiyle elde edilen orandır (84).

1.2.2.4. Tüm Vücut Yağı Oranı Ölçümü

Tüm vücut yağı miktarı, vücuttaki yağ oranı; yağsız vücut kütlelerinin sağlıklı vücut dokusunu miktarına bölünmesiyle elde edilir (86). Erkeklerde tüm vücut yağı oranı %11-15, kadınlarda ise %18-22 arasındadır. Erkeklerin vücut yağı oranı %20'nin, kadınlar da ise %30'un üzerinde olması obezite varlığı şeklinde tanımlanmaktadır (87).

1.2.2.5. Diğer Yöntemler

Obezite tanısında kullanılabilecek diğer yöntemler; triseps deri kıvrım kalınlığı ölçümü, hidrodensitometri, biyoelektrik empedans yöntemi, dual enerji X ışını absorpsiyometresi, vücut potasyumu ölçümü, vücut dansitesi ölçümü, vücut elektriksel geçirgenliği, nötron aktivasyonu, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve nükleer manyetik rezonans yöntemleri olarak sıralanabilir (84,88).

1.2.3. Obezite Prevalansı ve Epidemiyolojisi

Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere gelişmekte olan ülkeler de dahil tüm dünyada obezite prevalansı hızla artmaktadır. DSÖ verilerine göre, 2017 yılında dünyada 650 milyon obez ve 1.9 milyar kilolu birey olduğu bildirilmiştir (89). Obezite görülme sıklığında başı çeken ülke Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'dir. ABD'de artışın bu hızla devam etmesi durumunda 2025 yılında obezite prevalansının %50 olması beklenmektedir (72,89). ABD Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (US National Center for Health Statistics) 2009-2010 yılları arasında sadece Amerika'da 20 yaş ve üzeri 41 milyon (%35.8) kadın ve 37 milyon (%35.5) erkek olmak üzere toplam 78 milyondan fazla (>%35) yetişkinin obez olduğunu bildirmiştir (89). Avrupa'da yetişkinler üzerinde yürütülen çeşitli çalışmalara göre fazla kilolu olma prevalansı erkeklerde %32-79, kadınlarda %28-78; obezite prevalansı ise erkeklerde %5-23, kadınlarda %7-36 arasında değişmektedir (82,85,90).

Obezite yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir hastalık olması nedeniyle tüm sağlık otoritelerini kaygılandırmaktadır. Bu nedenle obezite ile mücadele, diyabet tedavi programlarına benzer biçimde uluslararası zeminde başarıyı artıracak yeni yaklaşımlar ve programlar geliştirilerek yaygınlaşmaktadır (90). Obezite, ülkemizde de hızla artan prevalansı ile gelişmiş ülke rakamlarına yaklaşmış önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Beslenme her yaş grubunda olduğu gibi çocukluk ve ergenlik dönemlerinde de kritik öneme sahiptir. Bireyin bu dönemlerdeki beslenme biçiminin ileri yaşlarda büyük bir öneme sahip olduğu bilinmektedir (91). Çocukluk çağı obezitesi özellikle

gelişmiş ülkelerde olmakla beraber, tüm dünyada artan bir prevalansa sahiptir (71). Bunun nedenleri arasında yüksek kalorili yiyeceklerin ucuz ve kolay ulaşılabilir olmasının yanı sıra, teknolojik gelişim etkisiyle gün içerisinde fiziksel aktivitenin azalması ilk sıralarda yer almaktadır (71,72).

1.2.4. Türkiye’de Obezite Prevalansı

Obezite prevalansı gerek gelişmiş ve gerekse gelişmekte olan ülkelerde kademeli bir artış eğilimi göstermektedir. Her yıl dünyada yaklaşık 2.6 milyon kişinin obezite ile ilişkili nedenlerle hayatını kaybettiği düşünülmektedir (89). Ülkemizde yetişkinlerde obezite prevalansını ortaya koymayı amaçlayan geniş kapsamlı çalışmalar mevcuttur (80,81). ‘Türkiye obezite profili’ çalışması adı verilen bu çalışmalara göre ülkemizdeki bireylerin %30.9’unun VKİ <25 kg/m², %39.6’sının (K:%34.5, E:%44.8) VKİ=25-30 kg/m², %29.5’inin (K:%41.5, E:%21.2) ise VKİ>30 kg/m² bulunmuştur (81). Bel çevresi ölçümü sonuçlarına göre ise; kadınlarda bel çevresinin ortalama 79.8 cm, erkeklerde ise ortalama 98.5 cm olduğu gösterilmiştir (80). Bu çalışmaların bulguları beraber değerlendirildiğinde; ülkemiz nüfusunun yaklaşık %40’ının aşırı kilolu, yaklaşık %30’unun ise obez olduğu görülmektedir (80,81). Ayrıca, çalışmalar güncelleştikçe daha yüksek obezite oranlarının bildirilmiş olması ülkemizde de obezite prevalansının artan bir seyir izlediğini düşündürmektedir. Obezitenin ülkemiz için de ciddiyle dikkate alınması gereken çok önemli bir sağlık sorunu olduğu açıktır.

Obezite prevalansında görülen artışın nedenleri, artan teknoloji ile beraber özellikle ulaşım, üretim ve tarım alanlarında kolaylaşan yaşam biçimine bağlı fiziksel aktivitede azalma ve modern yaşamdaki beslenme alışkanlıklarındaki değişimdir (69,72).

Türkiye’de kadınlardaki obezite prevalansının dünya ortalamalarına göre yüksek olduğu gözlenmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar, Türk kadınlarında fiziksel aktivite düşüklüğü, yüksek doğum sayısı, uzun laktasyon dönemleri, eşlik eden diyabet ve hipertansiyon, düşük gelir ve düşük eğitim düzeyi gibi faktörlerin obezite üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (69,80,81).

1.2.5. Obezitenin Etyolojisi

Obezite etyolojisinde, en önemli etken tüketilenden daha fazla enerji alınmasıdır (89). Enerji dengesi, bazal metabolizma ve fiziksel aktivite için harcanan enerjinin alınan enerjiye eşit olmasını gerektiren ve basit gibi görünen bu durum her bir bileşenin genetik olarak değişiklik göstermesiyle karmaşık bir denklem haline gelmektedir (71). Genetik farklılıkların öneminin bilinmesiyle birlikte, obezite prevalansındaki artışın teknolojik gelişmelerin sonucu oluşan davranışsal ve çevresel değişikliklerle de ilişkili olduğu bildirilmiştir (92-94).

1.2.5.1. Obezite Oluşumunda Etkili Çevresel Faktörler

Obeziteye yatkınlığa neden olarak tek başına genetik faktörlerin gösterilmesi doğru değildir. Aşırı kilolu popülasyon sayısında son yıllarda görülen büyük artışın nedenini tek başına genetiğe bağlayarak açıklamak pek mümkün değildir. Obeziteye neden olan davranışları etkileyen çevre; bu artışın en önemli nedenlerinden biri olarak görülmektedir (79,95,96). Obezite temelde; fiziksel inaktivite ve aşırı beslenmenin bir sonucu olmakla birlikte, bu iki faktörün ortaya çıkışını, dolayısıyla obezite oluşumunu kolaylaştıran bireysel ya da toplumsal olmak üzere pek çok faktörün de katkısı vardır (97). Çok sayıdaki epidemiyolojik çalışma; yaş, cinsiyet, etnik köken, sosyo-kültürel (eğitim düzeyi, gelir, medeni durum) durum, biyolojik ve davranışsal (diyet, sigara, alkol tüketimi, fiziksel aktivite) faktörler gibi bazı faktörlerin fazla kilo ve obezite gelişiminde rol oynadıkları gösterilmiştir (75,98).

Yüksek kalorili yiyeceklerin fazla tüketilmesi, stresli yaşantı ve fiziksel aktivitelerin kısıtlanması obezite riskini artırmaktadır (72). Şekerli içecek tüketim miktarı, yoğun kalorili diyet ve obezite arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar bu faktörlerin birbirleri ile yakın ilişkide olduğunu bildirmişlerdir (79). Çalışmalar çocuklarda ve kadınlarda şekerli içecek tüketimi ve kilo artışı arasındaki ilişkiyi de ortaya koymuştur (75,89). Yüksek yağ içerikli diyet ile şişmanlık arasında pozitif ilişki vardır. Benzer şekilde diyetin özellikle basit karbonhidrat oranının yüksek olması, fazla alınan enerjinin vücutta yağa dönüştürülüp depolanması ile yine vücut ağırlığının artışına neden olmaktadır (72). Öğün atlamak, öğün aralarında yağlı-

karbonhidratlı besinlerin tüketimi, hızlı yemek yemek, aşırı alkol tüketimi ve kızartma türü yağlı besinlerin aşırı tüketimi obezitenin oluşumuna ciddi zemin hazırlamaktadır (98-100).

Obezite gelişiminde ekonomik faktörler de çok önemli bir role sahiptir. Yağ ve şeker miktarı yüksek olan kalorili yiyecekler baklagil ve sebzelere göre daha ucuz olmaları nedeniyle market ve restoranlarda daha yoğun olarak talep görmektedir (89,101). Diyetteki düzensizliklerin yanı sıra fiziksel aktivitelerdeki azalma da obezite gelişiminde önemli bir role sahiptir (82). Diyetle alınan kalori miktarı ile metabolik faaliyetler ve fiziksel aktiviteler sırasında harcanan kalori miktarı dengeli olmalıdır. Teknolojik gelişmeler insanların günlük görevlerini yerine getirirken harcamaları gereken çaba ve enerjiyi azaltmaktadır. İnsanlar ulaşım ihtiyaçlarını araçlarla gidermekte, televizyon (TV) ve bilgisayar karşısında daha fazla vakit geçirmekte, sokak aktivitelerine ise daha az ilgi göstermektedir (72,80,82). TV karşısında geçirilen zaman ile çocukluk dönemi obezite gelişimi arasında önemli bir ilişki bulunmuştur. ABD’de çocukların %26’sının günlük 4 saatten fazla, %67’sinin ise en az 2 saatlik vaktini TV karşısında geçirdiği bilinmektedir. Çocuklar TV seyredirken oldukça hareketsizdirler ve bu sırada kalorili yiyecekleri daha fazla tüketme eğilimindedirler (69-71).

Fiziksel aktivite ve beslenme alışkanlıklarında kültürel faktörlerin önemli rolü olduğu kabul edilmektedir (72,82). Obezitenin gelişimine zemin hazırlayan önemli nedenlerden biri de fiziksel aktivite yetersizliğidir. Fiziksel aktivite şişmanlığın önlenmesinde olduğu kadar, özellikle de zayıflama diyetleri uygulayan kişilerde yağsız vücut kitesinin korunarak, yağ kitesinin kaybını artırmaktadır (79,90). Avrupa’ya göç etmiş topluluklarda yapılmış birçok çalışmada yüksek enerjili diyet ve televizyon nedeniyle azalmış fiziksel aktivite, obezite gelişiminden sorumlu tutulmuştur (82). Çocukluk çağı obezitesinin, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde, orta ve yüksek sosyo-ekonomik düzeydeki bireylerde daha sık olduğu görülmektedir (71,89).

Aynı çevresel koşullara sahip olmalarına rağmen bazı bireylerin kilo almaya yatkın olması, bazı bireylerin ise bu koşullara rağmen kilo almaması tam olarak

açıklığa kavuşturulamamış ve üzerinde çalışılmaya devam edilen bir konudur (70). Bu noktada her ne kadar genetik faktörler rol oynasa da yeme davranışlarının oldukça büyük etkisi olduğu görülmektedir (75). Bazı yeme davranışları ve tutumları kilo alımını kolaylaştırmakta veya kaybedilen kilonun geri kazanılmasına neden olmaktadır. Bu davranış biçimleri obezite tedavisi sürecinde de oldukça büyük öneme sahip olmakta ve kimi zaman tedaviyi sonlandırmaya neden olabilmektedir (102-104).

Çocukluk çağında başlayan obezitenin erişkin çağda da büyük oranda devam ettiği bilinmektedir (71). Ayrıca obezitenin çocukluk çağında başladığı yaş, erişkin çağdaki ciddiyeti ile yakından ilişkili bulunmuştur (105). İlerleyen yaşla birlikte “bazal metabolik hız” (BMH) yavaşlamakta yani enerji harcaması azalmaktadır. Diyetle enerji alımı sınırlandırılmazsa vücut ağırlığında da artış görülmektedir (67,69).

Obezite her iki cinste de görülmekle birlikte kadınlardaki oran daha yüksek bulunmuştur. Adölesan kızlarda obezitenin başlama ve devam etme riski erkeklere göre daha fazladır (75,76). Yapılan çalışmalarda kadınlarda obezite görülme sıklığının, özellikle ilerleyen yaşlarda, erkeklere oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (79,85). Gelişmiş ülkelerde obezite sıklığı, gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek bulunmaktadır (68). Ülkemizde de Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP) obezite sıklığının kadınlarda erkeklerden (kadın: %41,5, erkek: %21,2) daha fazla ve kentsel alanlarda yaşayanlarda, kırsaldaki gruptan (kentsel %23,8, kırsal %19,6) daha fazla olduğu bildirilmiştir (81). Aktif meslek gruplarında obezite daha seyrekken, emekli ve ev hanımlarında da bu sıklığın arttığı bildirilmiştir (aktif meslek %17,3, emeklilik ve ev hanımlığı %30,7). Eğitim düzeyi düşük gruplar (okur-yazar olmayan %33,4, yüksekokul mezunu %10) ve dar gelirli gruplarda (asgari ücretin altı %22,6, yüksek gelirli %15,5) da obezite prevalansının yüksek olduğu bulunmuştur (80,81).

1.2.5.2. Obezite Oluşumunda Etkili Genetik ve Hormonal Faktörler

Yapılan çalışmalar çok sayıda biyolojik ve genetik faktörün bireylerin obeziteye yatkınlığını artırdığını göstermiştir (69,71). Küçük yaşta evlatlık verilen çocukların VKİ değerleri evlat edinen ebeveynlerinden ziyade biyolojik ebeveynlerinin VKİ değerleri ile çok daha uyumlu bulunmuştur (106-108). Obezite ve genetik etmenler üzerinde yapılan araştırmalarda her iki ebeveyn obez ise çocuğun obez olma ihtimali %80, yalnızca biri obez ise ihtimali %50, ikisi de obez değilse ihtimali % 9 olarak bulunmuştur (89,105). Bu gözlemlerden yola çıkarak yapılan araştırmalarda vücut ağırlığını biyolojik olarak kontrol eden moleküler komponentleri belirleyen bazı genler bulunduğu bildirilmiştir (105,107).

Obezitenin hormonlar ve genlerle ilişkisine olan ilgi, leptinin keşfinden sonra yapılan çalışmalarla daha da artmıştır. Leptin, vücut ağırlığının uzun süreli kontrolünü düzenleyen bir adipokindir (109). En önemli işlevi, vücut yağ dokusunun artmasına bağlı olarak kandaki düzeyinin yükselmesi sonucu besin alımını azaltarak kilo kontrolünü sağlaması olarak bilinmektedir. Vücut yağının artması, serum leptin derişimini artırarak iştahı azaltmakta ve enerji harcamasını artırmaktadır. Vücut yağ deposu azaldığında da serum leptin düzeyinde düşüş olmakta, besin alımı artırılmakta ve enerji kullanımında düşüş olmaktadır. Leptinin bulunmaması durumunda iştah artmakta, enerji harcaması azaltılmakta ve böylece obezite oluşmaktadır (88,102,109).

Bu konuda leptinden başka, şişmanlıkla ilgisi olduğu belirtilen orexin ve ghrelin hormonlarıyla ilgili çalışmalar da bulunmaktadır (110,111). Beynin hipotalamus bölgesinden üretilen Orexin A ve Orexin B'nin iştah arttırıcı rolü olduğu bildirilmiştir (111). Ghrelin'in ise vücuttaki yağ oksidasyonunu azalttığı, iştah açıcı rol üstlendiği ve bunun sonucunda da vücuttaki yağlanmayı artırdığı gösterilmiştir (110). Kan ghrelin düzeylerinin obez bireylerde daha düşük olduğu görülmüştür. Vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol alan hormonal ve sinirsel etkenlerin çoğu genetik olarak düzenlenmektedir. Genetik etkenler, yağsız dokunun yapımı, enerji harcaması ve fazla enerjinin depolanmasında vücudun yatkınlığını etkilemektedir. Aynı zamanda enerji harcamasının düzenlenmesini de etkileyebilmektedir (88,110).

Hayvanlarda obezite ile ilişkili pek çok gen keşfedilmiş olmasına rağmen, insanlarda obezite ile ilişkili az sayıda gen belirlenmiştir (108,105). Obezite ile ilişkili olduğu kanıtlanan ve en sıklıkla karşılaşılan gen melanokortin-4 reseptör genidir. Obezlerde bu gene %4 oranında rastlanmıştır ve iştahı baskılayıcı fonksiyon görmektedir. Bu gendeki defekt şiddetli obezite ile ilişkilidir (105). Vücut ağırlığı ve yağ doku düzenlemesinden sorumlu olan leptin geni de obezite ile yakından ilişkilidir. Bu genin yetersizliğinde çocuklarda şiddetli obezite görüldüğü bildirilmiştir. Leptin yetersizliğinin tedavisi ile kilo kaybı gerçekleştiği gösterilmiştir (108). Peroksizom Proliferatör Aktivatör Reseptör (PPAR) ve Prohormon Konvertaz-1 (PC-1) genleri obezite ile ilişkili diğer genlerdendir (105,109). Tek gendeki defektin obeziteye neden olduğu belirlenmiş ise de, toplumdaki obezite vakalarının çok büyük bir kısmında poligenik defektler belirlenmiştir. 250'nin üzerinde gen veya kromozomal bölgenin obezite ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve bunların büyük bir kısmının enerji alımı ve harcanması ile ilişkili proteinleri kodladıkları düşünülmektedir. Obeziteye yatkınlığı artıran çoklu genler muhtemelen çevresel faktörlerle etkileşerek günümüzdeki yaygın obezite prevalansına neden olmaktadır (108-109).

1.2.5.3. Obezite Oluşumunda Etkili Psikolojik Faktörler:

Obezite ve psikolojik etkenler arasında da bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Psikolojik durumun obezite ve periodontitis ile ilişkisini incelemeyi amaçlayan bir çalışmada aşırı kilolu kişilerin, özellikle de kadınların, genellikle hayata pozitif bakmayan, yoğun sigara tüketen, kaygılı ve depresif bir kişiliğe sahip oldukları ve bu kişilerde periodontitis prevalansının da yüksek olduğu bildirilmiştir (87). Anne baba-çocuk arasındaki olumsuz ilişkiler, okulda başarısızlık, arkadaş edinememe çocuğun ruhsal yapısını etkileyip aşırı yemeye neden olabilmektedir (72). Nadir olarak obezite psikiyatrik bir hastalığa eşlik edebilir (75,98). Zeka geriliği olan çocuklarda da obezite görülme sıklığı yüksektir (105).

1.2.6. Obezite ve Sistemik Enflamasyon

Adipoz doku yıllarca trigliserit depolayan ve aktif olmayan bir doku olarak kabul edilmiştir. Günümüzde adipoz dokunun, karmaşık, kompleks ve metabolik olarak aktif bir endokrin organ olduğu bilinmektedir (79,86). Adipositlerce pek çok immün düzenleyici faktör ile metabolizma ve vasküler biyolojide önemli role sahip pek çok molekül salgılanmaktadır. Adipoz dokuda bağ doku matrisi içinde temel hücre adipositler olmak üzere; sinir sistemi hücreleri, vasküler hücreler ve immün sistem hücreleri (örnek olarak makrofajlar) bulunmaktadır (88).

Endokrin bir organ olarak adipoz doku; belirli hücelere metabolik etkileri olan sitokinler salgılamak ve steroid hormon metabolizmasına katılan enzimler üretmek gibi önemli fonksiyonlara sahiptir. Sitokinler adipoz doku metabolizmasının ana regülatörleri olarak görev yaparlar. Tablo 1.2 de yalnızca adipoz dokudan ve adipoz doku ile diğer dokulardan salınabilen sitokinlere ait örnekler yer almaktadır (105,107).

Adipoz dokunun hücreleri; pre-adipositler, adipositler ve makrofajlardır. Bu hücre grupları da “adipokin” olarak adlandırılan çok sayıda biyoaktif molekül salgırlar (88). Adipoz doku hücreleri leptin, visfatin, rezistin gibi hormon benzeri yapılar, TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi sitokinler, plasminojen-aktivatör-inhibitör 1, doku faktörü gibi damarsal hemeostazda etkili proteinler, anjiotensinojen gibi kan basıncı düzenleyiciler, vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi anjiogenezisi arttıran faktörler ve CRP gibi akut faz proteinleri salarak birçok fizyolojik olayda rol oynarlar (70,86,112).

Adipoz dokudan salgılanan adipokinlerin sürekli olarak düşük seviyede sistemik ve vasküler enflamatuvar yanıtın oluşmasına ve/veya varolan enflamatuvar yanıtın artmasına neden olabileceği bildirilmektedir (112-114). Plazmadaki bu adipokinlerin miktarının adipoz dokunun büyük kütleler halinde bulunduğu obez hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir (113). Genel kanı, dolaşımdaki TNF- α ve IL-6 seviyelerini de obezite durumunda arttığı yönündedir. Çok sayıda çalışmada obez bireylerin adipoz

dokusundaki TNF- α 'nın mRNA ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (105,107,114).

Tablo 1.2. Adipokinler (88,116)

SADECE ADİPOZ DOKUDAN SALGILANAN MOLEKÜLLER	HEM ADİPOZ DOKUDAN HEM DE DİĞER DOKU VE ORGANLARDAN ÜRETİLEN MOLEKÜLLER
Asilasyon Uyarıcı Protein (ASP)	A1-sit glikoprotein
Adipoza özgü yağ asidi-bağlayıcı protein (aP2)	Adiponektin
Monobutirin	Adipofilin
	Adipsin
	Agouti protein
	Anjiotensinojen
	Apelin
	Apolipoprotein E (apoE)
	Seruloplazmin
	Chemerin
	Kolesterol ester transfer proteini (CETP)
	Açlık Kaynaklı Yağ Faktörü (FIAP)
	Haptoglobin
	Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)
	Interlökinler (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17D, IL-18)
	Leptin
	Lipocalin 24p3
	Lipoprotein lipaz
	Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör β (MIF- β)
	Metallotionein
	Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)
	Sinir büyüme faktörü (NGF)
	Osteonektin
	Pentraksin Aile Üyesi-3 (PTX-3)
	Plazminojen Aktivator İnhibitör-1 (PAI-1)
	Prostaglandinler (PGI2, PGF2a)
	Resistin and resistin benzeri moleküller (RELM)
	Retinol Bağlayıcı Protein-4
	Serum Amiloid A (SAA)
	Stromolisin
	Doku faktörü (TF)
	Transforming growth factor- β (TGF- β)
	Tümör nekroz faktor- α (TNF- α)
	Tip VI kollojen
	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)
	Visfatin
	Çinko-a2-glikoprotein (ZAG)

Yağ dokusunun; enerji üretimi, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma ve ısı üretimi fonksiyonlarına ek olarak, adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan bazı adipokinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (88,90,94). Bu maddelerin metabolizma üzerinde, immün cevapta, kan dolaşımında ve steroid metabolizmasında da rol oynadığı bilinmektedir. Yağ dokusunun arttığı durumlarda bu proteinlerin (TNF- α ve IL-6) miktarının da arttığı bildirilmiştir (115,116). Adipoz dokuda yüksek miktarda trigliserit varlığının da daha geniş adipositlerin oluşumuna neden olarak hücrel stres cevabını başlattığı ve enflamatuvar sinyal yollarını aktive ettiği bildirilmiştir (88). Serumda serbest yağ asidi miktarının artışı ve serbest yağ asidi yıkım ürünlerinin ortama salınmasıyla proenflamatuvar yollar tetiklenir ve sonuçta sitokin sekresyonu artarak enflamatuvar durum oluşumuna sebep olurlar. Bu sitokinlerin salımı monositlerin ortamda toplanması ve enflamatuvar makrofajlar haline dönüşmesini stimüle eder (88,115). Aktive olan makrofajlar TNF- α ve IL-6 üretimini stimüle ederek CRP düzeyinin artmasına, dolayısıyla subklinik enflamatuvar bir durum oluşmasına neden olurlar. Bu proteinlerden TNF- α , IL-6'nın hem obezitede hem de insülin direncinin oluşumunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (78,79). Bununla birlikte adiponektin ve leptin gibi adipokinler iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonuna uyararak insülinin daha az kullanılmasını sağlamaktadır (115). Enerji fazlalığı geliştiğinde, TNF- α ve resistin gibi adipositlerden salınan faktörlerle yeni adipositlerin oluşumu ve lipid depolanması inhibe edilirken, enerji açığı geliştiği durumlarda ise adiponektin ve leptin gibi proteinlerin serum konsantrasyonları düşmektedir. Böylece preadipositler yeni adiposit oluşumu için uyarılmış olur (88,115,116).

Obezite ile ilişkili TNF- α primer olarak abdominal yağ dokusundaki makrofajlar tarafından salınmaktadır. Adipoz doku kaynaklı TNF- α 'nın insülin direncine neden olarak, CRP seviyesini artırdığı ve bu yolla sistemik enflamasyona yol açarak genel sağlığı bozucu etki oluşturduğu düşünülmektedir (88,115). Obezlerde adipoz dokudaki TNF- α mRNA salınımı artmaktadır. TNF- α insülin direnci gelişimi ile yakından ilişkilidir. Pek çok çalışma TNF- α 'nın hepatositlerde ve adipoz dokuda insülin fonksiyonlarını bozduğunu göstermiştir (94,96). Monosit aktivasyonunu

artırarak aterosklerotik değişikliklere katkı sağlamaktadır. TNF- α , NF- κ B aktivasyonu sonucu endotelial hücreler ve vasküler düz kas hücrelerinin yüzeyinde adezyon moleküllerinin üretimini artırmaktadır (107). Adezyon moleküllerinin artmış aktivitesi ise adipoz dokudaki kronik enflamatuvar durum, endotelial disfonksiyon ve aterogenezis ile ilişkilidir (108). Tüm bu özelliklerinin yanında TNF- α ayrıca antiinflamatuvar bir adipokin olan adiponektinin potansiyel bir inhibitörüdür (107,108).

IL-6 da TNF- α gibi adipositlerden salınan bir diğer enflamatuvar sitokindir. IL-6'nın derin visseral yağ dokusundan ziyade subkutanöz yağ dokusundan daha yoğun olarak salındığı bilidirlmiştir (93). IL-6 plazma seviyesinin yaklaşık üçte biri yağ dokusunca salınmakta ve bu seviye diabetes hastalarında daha da artmaktadır. Plazma IL-6 seviyesi ile vücut kitle indeksi, insülin direnci, karbonhidrat intoleransı ve serbest yağ asidi seviyesi birbirleriyle ilişkili bulunmuştur (102,103). IL-6'nın; plazma fibrinojen, plazminojen aktivatör-inhibitör faktör 1 ve CRP seviyesini artırdığı gösterilmiştir (93). Sağlıklı bireylerde IL-6 seviyesindeki artış ile kardiyovasküler hastalık riski arasında, lipoliz artışı, iştah azalması ve kilo kaybı ile de ilişkisi olduğu bulunmuştur (70,79).

1.2.7. Leptin

İnsüline karşı hassasiyete neden olan adipokinlerden leptin; 16 kDA ağırlığında non-glikolize peptid yapıda bir hormon ve adipokindir (116). Leptin çoğunlukla adipositlerden üretilir, ancak yapılan çalışmalarda gastrik epitelyum hücreleri, iskelet kasları, hipofiz, meme bezi, ve plasenta tarafından da salgılandığı bildirilmiştir (117,118). Dolaşımdaki leptin miktarı direkt olarak vücut yağ kütesinin büyüklüğü ve adipositlerin hücresel özelliği ile ilişkilidir (115). Leptinin, vücutta gıda alımı, enerji dengesinin kurulması, sitokin sentezi, monosit makrofaj aktivasyonu, yara iyileşmesi, anjiyogenez, üreme sistemi, hipofiz-hipotalamus işleyişi, lipid metabolizması, hematopoez, pankreatik beta hücre fonksiyonu gibi farklı doku ve sistemler üzerine etkileri olduğu bildirilmiştir (117,119,120). Leptin kemik metabolizması üzerinde direkt stimülatör etki ederek osteoblastların diferansiyasyonu ve proliferasyonunu artırıp kemik büyümesine katkıda bulunduğu,

indirekt olarak ise osteoblastların apoptozunu inhibe ettiği rapor edilmiştir (121). Leptinin en önemli fonksiyonu ise vücuttaki yağ miktarını sabit tutmaktır (116).

İnsülin, glukokortikoidler, obezite, akut infeksiyon, prolaktin ve sitokinler (IL-1, TNF- α) gibi faktörlerin leptin ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (120,122). Tiroid hormonları, büyüme hormonu, katekolaminler, androjenler, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre açlık ve soğuğa maruz kalma durumlarında leptin üretiminin baskılandığı gösterilmiştir (122,123).

Leptin immünoinflamatuvar yanıtta önemli rol oynamaktadır. Doğal immün yanıt üzerine olan etkisi monosit-makrofaj sisteminin proliferasyonu ve aktivasyonu şeklindedir. Nötrofillerin kemotaksisini ve serbest radikal üretimini de artırır (122). Yapılan araştırmalarda leptinin naturel killer (NK) hücrelerini aktive ettiği, makrofaj ve monositler üzerinde immünomodülatör bir etkiyle fagositozu arttırdığı, IL-6 ve TNF- α için indüktif etki göstererek enflamatuvar konak yanıtını yönlendirdiği rapor edilmiştir (123-125). İnflamatuvar hastalıklarda, viral ve bakteriyel infeksiyonlarda leptin düzeyinin arttığı, otoimmün hastalıklarda ise düştüğü bildirilmiştir (121,122,126).

Leptinin büyük yağ hücrelerinde ve deri altı yağ dokusunda daha fazla bulunduğu rapor edilmiştir (124). Yaş, ağırlık ve vücuttaki yağ miktarı açısından benzer olan kadınlar ve erkekler leptin üretimi açısından kıyaslandığında ise; kadınların erkeklere oranla daha yüksek miktarlarda leptin ürettikleri gözlenmiştir (127). Leptin seviyesi, kadınlarda ortalama 7.36 ± 3.73 ng/ml ve erkeklerde 3.84 ± 1.79 ng/ml olduğunda normal olarak kabul edilir. Bu sonuç muhtemelen cinsiyete bağlı olarak farklılık gösteren yağ depolanmasına, yağ depolarının yerleşimine ve testosteronun leptin üzerindeki baskılayıcı etkisine bağlıdır (127,128). 2000'li yılların başında çalışmalar leptinin insanlarda bir anti-obezite ve doygunluk hormonu olduğu yönüdeyken son yıllardaki görüş leptinin vücut yağ rezervlerini korumak için adaptif değişiklikler yapan bir hormon olduğu şeklindedir (129). Leptin vücut yağının artan depolanmasıyla vücut ağırlığını ayarlama hassas bir rol oynar, yemek yeme arzusunu bastırır ve pankreas tarafından üretilen insülin sekresyonuna katkıda bulunur (122,125).

Leptin üzerine yapılan çalışmalarla hem sağlıklı hem de marjinal gingivitis düzeyindeki dişeti enflamasyonunda leptin konsantrasyonun belli bir değerin üzerindeyken, periodontitisin ilerlemesiyle beraber bu konsantrasyonun hem dişeti dokusunda hem de dişeti oluğu sıvısında azaldığı gösterilmiştir (127). Bu sonuçlar göz önüne alınarak, leptinin daha çok periodontal sağlığın korunmasında etkili olduğu fikri ileri sürülmüştür. Gingival biyopsi örneklerinin incelendiği Johnson and Serio'nun çalışmasında da hem sağlıklı hem inflame diş eti dokusunda leptin varlığı gösterilmiştir (131). Bu çalışmada cep derinliği arttıkça gingival dokuda leptin konsantrasyonunun azaldığı rapor edilmiştir. En yüksek leptin konsantrasyonu sağlıklı gingiva örneğinde bulunmuştur. Yazarların hipotezi dolaşımdaki leptinin difüzyonla gingival dokuya ulaşabileceği yönündedir (131). Bozkurt ve ark.'nın çalışmasına göre de, Johnson and Serio (2001) tarafından yapılan biyopsi çalışmasını destekler şekilde cep derinliği arttıkça, dişeti oluğu sıvısında (DOS) leptin düzeyinin azaldığı rapor edilmiştir (132). Çalışmada derin ceplerde DOS leptin düzeyinin azalmasının nedeninin inflamasyon sonucu leptin reseptör düzeyinin değişmesi ve gingival dokularda leptin-leptin reseptör kompleksi oluşmaması olabileceği yönünde görüş bildirilmiştir (132). Yazarlar leptinin periodontal hastalıkta koruyucu rol oynayabileceğini vurgulamışlardır (131,132). Serumda artmış ve DOS'ta azalmış leptin düzeyi direkt olarak periodontal hastalıkta yıkımın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (133). Sistemik leptin düzeyi ile lokal leptin düzeyi arasındaki bu farklılık için öne sürülen hipotez; vasküler ağda vasküler büyüme faktörü tarafından bir genişleme oluşturulduğu, sonuç olarak lokal leptinin gingival dokulardan dolaşıma döndüğü ve leptinin böylece sistemik etki oluşturduğu yönündedir (127). Sağlıklı, gingivitisli ve kronik periodontitisli bireylerin DOS leptin düzeyi değerlendirildiğinde, hastalığın ilerleyişi ve DOS leptin düzeyi arasında kuvvetli negatif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmalarda DOS'taki leptinin kaynağının serum, dişeti, osteoblastlar ve T hücreleri olabileceği belirtilmiştir (127,132).

Leptinin tükürükte varlığının gösterildiği ve periodontal durumun değerlendirilmesinde kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur. VKİ \leq 25 olan sağlıklı ve periodontitisli hastaların tükürük ve serum leptin seviyelerinin değerlendirildiği bir

çalışmada sağlıklı gruba kıyasla periodontitisli hasta grubunda tükürük leptin seviyesinin anlamlı derecede daha düşük olduğunu bildirilmiştir (121). Bir başka çalışmada ise VKİ \leq 25 olan kronik periodontitisli hastalara cerrahi olmayan periodontal tedavinin doğru bir şekilde uygulanmasının ardından tükürük leptin seviyelerinde artış görüldüğü rapor edilmiştir (134).

Obez hastalarda sirkülasyonda leptin düzeyinin artmasıyla endotelial disfonksiyonun arttığı, enflamatuvar reaksiyonların stimüle olduğu, oksidatif stresin arttığı, antioksidan aktivitenin azaldığı, trombosit agregasyonu ve migrasyonunun hızlandığı, vasküler düz kas hücrelerinin hipertrofi gösterdiği ve proliferere olduğu bildirilmiştir (126-128).

1.2.8. Visfatin

2004 yılında tanımlanmış, 52 kDA ağırlığında olan ve 491 amino asit tarafından genetik olarak kodlandığı bilinen bir protein olan visfatin, yeni bulunan adipositokinlerdendir (135). Adipoz dokulardan üretilir ve insülini taklit eden bir aktivite gösterir. Visfatin ilk olarak kemik iliğinde aktive lenfositlerden salınarak erken evre B-lenfosit oluşumunu uyarıcı etki gösteren bir protein olarak keşfedilmiş ve “pre-B cell enhancing factor (PBEF)” olarak adlandırılmıştır (136). Daha sonraları iskelet kası ve karaciğerden de salgılandığı gösterilmiş, fare ve insanlarda diğer dokulara oranla visceral yağ dokusundan daha fazla salgılandığı tespit edilmiş ve “visceral fat protein” yani visfatin ismini almıştır (135,137).

Visfatinin yağ dokusunda, adiposit hücrelere oranla makrofajlardan daha fazla salgılandığı belirtilmiştir ve bu veri doğrultusunda visfatinin bir enflamatuvar belirteç olarak düşünülebileceği ifade edilmiştir (138). Visfatinin, endotoksinler tarafından aktive edilmiş nötrofillerden de salgılandığı ve nötrofil apoptozisini inhibe ettiği bildirilmiştir (135). Son yıllarda yapılan çalışmalar serumda yüksek visfatin seviyesinin diyabet, obezite, kanser, ateroskleroz, romatoid artrit, sepsis ve periodontal hastalıklar gibi enflamatuvar durumlarla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (137,139,140).

Visfatinin periodontal inflamasyonda tükürük ve DOS seviyelerinin periodontal klinik parametrelerle ilişkili olarak arttığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (138-140). İnflamasyonda önemli bir parametre olarak kabul edilen visfatinin bu özelliğinin yanında mikrobiyolojik faktörlerle de ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (143,144). Bu çalışmalarda özellikle “key stone” olarak nitelendirilen *P. gingivalis* ile visfatin arasında bir ilişki olabileceği belirtilmiştir (143). Tüm bu özellikler visfatinin obezite ve periodontal inflamasyon arasında patofizyolojik mekanizmanın açıklanmasında kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Enflamatuvar hücrelerde visfatin tespit edilmiş ve bazı enflamatuvar durumlarda ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (139). Endotoksinin, visfatin salınımı önemli ölçüde arttırdığı bildirilmiştir. Visfatinin salınımının monosit, makrofaj, dendritik hücreler, T hücreleri ve B hücreleri gibi immün sistem hücrelerinin aktivasyonunda da arttığı rapor edilmiştir (139,141). TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi sitokinler ve lipopolisakkarit (LPS) visfatin salınımına neden olur; visfatin de bu sitokinlerin hücre salınımında artış sağlar (139). Visfatinin nötrofil apoptozisini inhibe ettiği ve bu nedenle enflamasyonun kalıcı olmasında rol oynadığı gösterilmiştir (136,142). Sağlıklı ve periodontitisli hastalarda tükürük visfatin seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada periodontitisli hasta grubunda tükürük visfatin konsantrasyonunun anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve klinik ataşman seviyesi ile de arasında pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca yazarlar bu çalışmada tükürük visfatin düzeyi ile diğer periodontal parametreler veya VKİ arasında anlamlı bir ilişki olmadığını da rapor etmişlerdir (135). Dişeti oluşu sırasında artmış visfatin düzeyinin *Porphyromonas Gingivalis* (*P. gingivalis*) ve Epstein-Barr Virüs (EBV) ile korelasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada, sağlıklı gruba göre periodontitisli hasta grubunda dişeti oluşu sırasında visfatin seviyelerinde artış olduğu, *P. gingivalis* ile visfatin seviyesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu, yine EBV virüsü bulunan hasta grubunda da visfatin seviyesinde artış olduğu bildirilmiştir (143). Periodontal inflamasyonda tükürükte visfatin, chemerin ve progranulin seviyelerinin incelendiği bir diğer çalışmada ise; periodontitisli hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek olmakla birlikte, gingivitis ve periodontitisli hasta gruplarında tükürük visfatin ve

chemerin seviyelerinde artış olduğu ve bu artışın periodontal parametrelerle de pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (144).

1.2.9. Obezite ve Periodontal Hastalık İlişkisi

Obezite, adipoz doku kütlesinin artışı ve düşük dereceli kronik sistemik enflamasyonla karakterize bir hastalıktır (67). Periodontal hastalıklarda da kronik enflamasyon karakteristik bir durumdur. Son dönemde yapılan pek çok çalışmada obezite ve periodontal hastalık ilişkisi üzerine farklı görüşler bildirilmiştir (74-76). Periodontal hastalık ve obezite arasındaki muhtemel ilişkiyi araştırmaya yönelik ilk çalışma 1977 yılında Perlstein ve ark. nın yaptığı bir hayvan çalışmasıdır (145). Bu çalışmada obez olan farelerin periodonsiyumundaki histopatolojik değişiklikler gözlemlenmiştir. Obez ve obez olmayan farelerde ligatür bağlanarak periodontitis modeli oluşturulmuş ve gözlem sürecinde obez olmayanlarla karşılaştırıldığında obez farelerdeki kemik yıkımının daha şiddetli olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, plağın elimine edildiği sağlıklı ağız koşullarında, obezitenin kendiliğinden patolojik periodontal değişikliklere neden olmadığı, fakat plak varlığında periodontal inflamasyon ve yıkımın obez hayvanlarda çok daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (145). Saito ve ark. (87) ise 241 sağlıklı Japon üzerinde yaptıkları çalışma ile ilk kez insanlarda obezite ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır.

Obezite ve periodontal hastalık arasındaki ilişki ve bu ilişkinin olası biyolojik mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Bu ilişkiye yönelik genel görüş artmış adipoz dokudan aşırı miktarda salınan sitokin ve hormonların hiperinflamatuvar cevaba neden olarak periodontal doku yıkımında rol alabilecekleri şeklindedir (94-96). Adipoz dokunun sadece basit bir trigliserid deposu olmadığı, pek çok adipokinler ya da adipositokinler olarak adlandırılan aktif molekülleri de ürettiği bilinmektedir (116). TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin reaktif oksijen türleri (ROT) üretimini stimüle ettiği, ROT oluşturan çeşitli oksidasyon-redüksiyon tepkimeleri ve oksidatif stres (OS) artışının ise nükleer faktör kapp β (NF- $\kappa\beta$) transkripsiyon faktörlerini aktive ederek TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin de dahil olduğu pek çok faktörün salınımını tetiklediği yönündedir (76). Yapılan çalışmalarda obezitenin periodontal hastalığı kan lipid düzeyleri ve kan glikozunu

etkilemek suretiyle de etkileyebileceği gösterilmiştir (146,85). Obezite ve periodontal hastalık durumlarının her ikisinde de yükselen serum TNF- α düzeyinin insülin direncine sebep olabileceği ve ateroskleroz riskini arttırabileceği rapor edilmiştir (146). TNF- α 'nın periodontal enflamasyon içinde önemli bir risk faktörü olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Artmış TNF- α konsantrasyonunun fibroblastlardan matris yıkımı yapan enzim üretimini arttırdığı veya aktif kemik rezorpsiyonuna yol açan osteoklastları stimüle ederek önceden var olan periodontal hastalığı şiddetlendirebildiği bildirilmiştir (103,114). Bu nedenle obez bireylerde dolaşımdaki artmış TNF- α konsantrasyonunun şiddetli periodontal hastalığın oluşmasına neden olabileceği öngörülmektedir. Obez ve obez olmayan sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada; sıçanlarda ligatürle indüklenerek periodontitis oluşturulmuş ve obez periodontitisli grupta serum TNF- α düzeyinin periodontal hastalık şiddetiyle orantılı olarak arttığı belirlenmiştir (128). Başarılı periodontal tedavinin periodontal hastalıklı bireylerde dolaşımdaki TNF- α konsantrasyonunu düşürdüğü de rapor edilmiştir (146). Ayrıca obezite ile periodontitis arasındaki ilişkinin çift yönlü olduğu, periodontal dokularda enflamasyon varlığının da obezite için predispozan bir faktör olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (95,97).

Diğer yandan obezite ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda tam bir görüş birliği sağlanamadığı da görülmektedir. Amerika, Ürdün, Japonya, Kore ve Brezilya'da yapılan çalışmalar obezite ve periodontal hastalık arasında anlamlı bir ilişki olduğunu rapor etmekteken; (83,85,87,91) Danimarka'da yapılan çalışmalar ise obezite ve periodontal hastalık arasında anlamlı bir ilişki olmadığını rapor etmektedir (93,102). Bununla birlikte, literatürlerde obezite ve periodontal hastalıklar arasında bir ilişki olabileceğine dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır (75,93-95,97). 2011 yılında yayınlanan bir meta analizde periodontitis ve obezite arasında kuvvetli bir ilişki olduğu; obez bireylerde periodontitis görülme riskinin 1,8 kat, aşırı kilolu bireylerde ise 1,3 kat arttığı bildirilmektedir (75).

Yapılan çalışmalarda normal kilonun, egzersiz yapmanın ve dengeli beslenmenin periodontitis prevalansını %40 oranında azalttığı bildirilmiştir (91,94). Yapılan başka bir çalışmada da dengesiz beslenmenin diş taşı birikimini ve periodontal hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir (107). Dengeli beslenmenin

değerlendirildiği bir başka çalışmada da periodontitis görülme oranı; dengeli beslenen hastalarda %17, ortalama dengeli bir diyetle beslenen hastalarda %30,9, dengesiz diyetle beslenen bireylerde ise %48,1 olarak bildirilmiştir (91). Diyet alışkanlıklarının, periodontal hastalığın ilerleyişini etkilediği bilinen oksidatif stresi de etkilediği bildirilmiştir. Bu ilişki doğrultusunda periodontitis görülme prevalansının ve şiddetinin artabileceği ya da azalabileceği hipotezi öne sürülmüştür (147).

Sistemik yönden sağlıklı, sigara içmeyen, 30-49 yaş arasındaki Finlandiya halkı üzerinde yapılan çalışmada da periodontal hastalık ve artmış vücut ağırlığı arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (102). Literatürlerde de VKİ, bel-kalça oranı, bel çevresi ölçümü gibi bilinen risk faktörlerinin periodontal hastalık ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği öngörülmektedir (87,91). 2010 yılında yapılan bir çalışmada periodontal hastalık ve VKİ arasında bir ilişki olmadığı, ancak obez bireylerde abdominal obezitenin periodontitisle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (100). Genç yetişkinlerde abdominal obezitenin artmasıyla periodontal hastalık prevalansının arttığı rapor edilmiştir (77). Yine yaşları 17-21 aralığında olan ve sigara içmeyen genç bireylerde, artmış vücut ağırlığı ve bel çevresi ölçümünün, periodontitis riskini arttırdığı gösterilmiştir (101). Genç bireylerde 1 kg/m² VKİ artışının periodontal hastalık riskini %16 arttırdığı bildirilmiştir (85). Bel çevresi genişliğinde artışın periodontal hastalık riskini %127 oranında arttırdığı bir çalışmada rapor edilmiştir (77). Burada bahsedilen çalışmalar ve diğer pek çok çalışmada abdominal obezitenin göstergesi olan bel çevresi ölçümünün VKİ'ye oranla periodontal hastalık obezite ilişkisinde daha önemli bir belirteç olduğu görülmüştür (77,85,87,101). Ancak Tayland'da yapılan geniş popülasyonlu bir çalışmada VKİ ve bel çevresi ölçümünün periodontitis şiddetiyle arasında bir ilişki olmadığı da rapor edilmiştir (30).

Obezite ve periodontal hastalık ilişkisinin cinsiyetten de etkilenebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (87,106,148). Japon kadınlarda yapılan bir çalışmada obezitenin derin periodontal cepleri indüklediği, ancak ortalama klinik ataçman kaybını değiştirmediği rapor edilmiştir (87). Bir başka çalışmada için 40 yaş altı sigara kullanmayan bireylerde obezitenin periodontal hastalık için büyük bir risk

oluşturduğu (1,86 kat fazla risk) ve kadınlarda erkeklere oranla riskin daha fazla olduğu bildirilmiştir (148). Brezilya'da obez kadınlarla yapılan bir çalışmada ise normal VKİ'li gruba kıyasla obez kadınlarda periodontitis görülme riskinin 3,4 kat fazla olduğu gösterilmiştir (106). Yine kadın hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada obez ve aşırı kilolu kadınlarda, VKİ değerleri normal olan kadınlara göre sondlamada kanama yüzdesi ile cep derinliğinin >4mm'den fazla olma oranı ve periodontal hastalık görülme prevalansı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunduğu rapor edilmiştir (106). Kadınlarda yapılan diğer bir çalışmada ise VKİ, bel/kalça oranı ve vücut yağ oranı ile cep derinliği artışı arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (87). Obezite ve periodontitis ilişkisinin erkek bireylerde değerlendirildiği bir çalışmada, bütün diğer predispozan faktörler elimine edildikten sonra, obez erkek bireylerde düşük şiddetli periodontitis görülme insidansının arttığı bildirilmiştir (93). 18-24 yaş arasındaki genç erkek bireylerin değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise VKİ değerleri >30'dan fazla olan bireylerde, daha yüksek Community Periodontal Index (CPI) skorlaması tespit edilmiştir (85). 2011 yılında yapılan 2787 erkek ve 803 kadın hastada 5 yıllık takibi değerlendiren bir kohort çalışmasında; erkeklerde VKİ 25-30 ve ≥ 30 'dan fazla olan bireylerde VKİ ≤ 22 olan bireylere kıyasla periodontal hastalık gelişme oranı 1.30 ve 1.44 daha fazla iken; kadınlarda bu oranın 1.70 ve 3.24 kere daha fazla olduğu bildirilmiştir. Obez kadınlarda periodontal hastalık gelişme insidansının erkeklere oranla daha yüksek olduğu da rapor edilmiştir (104).

Sistemik yönden sağlıklı periodontitis hastalarında yaştan; serum IL-6 düzeyini etkilemediği, cinsiyet ve VKİ'nin serum IL-6 konsantrasyonu ile ilişkili olduğu; VKİ artmış olan hastalarda serum IL-6 düzeyinin de yüksek olduğu rapor edilmiştir (103). Kadınlarda erkeklere oranla serum IL-6 düzeyi de daha yüksek bulunmuştur (101). Ancak bazı çalışmalarda da obez ve obez olmayan kadın hastalarda serum TNF- α ve IL-6 düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (87,98). Obez bireylerde başlangıç periodontal tedavi sonrası serum IL-6 düzeyinin; obez olmayan bireylere oranla daha az azalma gösterdiği rapor edilmiştir (149).

Obezitenin sigaradan sonra periodontal hastalık için en güçlü risk faktörü olduğu gösterilmiştir (90). P. gingivalis'le enfekte obez ratlarda, obez olmayan

ratlara göre daha fazla alveoler kemik kaybı olduğu tespit edilmiştir (148). Yapılan başka bir çalışmada da periodontitisli bireylerde obezite prevalansının obez olmayan bireylere göre 3 kat fazla olduğu, yüksek VKİ değerleri gözlenen ve obez bireylerde de daha yüksek klinik ataçman kaybı gözlendiği rapor edilmiştir (146). VKİ ve periodontal hastalık gelişme riskinin değerlendirildiği bir çalışmada da, bu iki faktör arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (101). Obezite ve periodontal hastalıkların değerlendirildiği başka bir çalışmada sağlıklı periodontal dokularda obezitenin patolojik periodontal değişiklikleri indüklemediği, fakat bakteriyel plak birikimine karşı oluşan periodontal enflamasyon ve yıkımın obezlerde daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (22). Bir çalışmada ise P. gingivalis ile enfekte edilen obez ratlarda, obez olmayan ratlara göre daha fazla alveoler kemik kaybı görüldüğü rapor edilmiştir (148).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda düzenli fiziksel egzersiz yapan normal kilolu bireylerde periodontitis prevalansının daha düşük olduğu gösterilmiştir (70,77,92) Obez bireylerde periodontitis şiddetinin değerlendirildiği bir çalışmada; obezitenin glikoz tolerans durumundan bağımsız olarak, derin periodontal cep varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (87) Ayrıca ataçman kaybı artışı ile de obezite arasında da pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (113).

Psikolojik durum, obezite ve periodontitis ilişkisini inceleyen bir çalışmada aşırı kilolu bireylerin, özellikle de kadınların, genellikle hayata pozitif bakmayan, yoğun sigara tüketen, kaygılı ve depresif bir kişiliğe sahip oldukları ve bu durumun indirekt olarak periodontitis prevalansını yükselttiği rapor edilmiştir (100,113).

Son yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında da obezite ile ilişkili olarak artan ROT üretimi ve azalmış antioksidan düzeylerinin; lokal olarak oksidatif parametreleri de etkileyerek periodontal dokularda oksidatif hasara sebep olabileceği rapor edilmiştir (150-152). Üzerinde en çok çalışılan ve en iyi bilinen adipokinlerden biri olan leptinin, immün sistem üzerinde çeşitli etkilere sahip olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (124). Leptin immün sistem üzerindeki etkisini; monosit ve makrofajların fagositozunu ve sitokin üretimi arttırarak, PMNL`lerin kemotaksisini ve ROT üretimi arttırarak, NK hücrelerinin gelişimini ve devamlılığını situmule

ederek, T hücreleri T-helper (Th) 1 hücrelerinden üretilen sitokin tiplerine (IL-2 ve IFN γ) cevap vererek ve Th2 hücrelerini inhibe ederek, insan monositlerinden IL-1 reseptör antagonist sekresyonunu arttırarak göstermektedir (127). Yine fagosit fonksiyonunu arttırarak monosit ve makrofajlarda çeşitli enflamatuvar sitokinlerin, nitrik oksit (NO) ve eikosanoidlerin sentezini indüklediği de gösterilmiştir (153). Sonuç olarak, enfeksiyon ve enflamasyon boyunca leptin sentezinin artışı leptinin immun cevabın ve konak defans mekanizmasının bir parçası olduğunun göstergesidir (127). Leptinin periodontal dokularda etkisine yönelik yapılan çalışmalarda ise, periodontal hastalık şiddeti ile DOS leptin seviyesi arasında negatif yönde bir ilişki olduğu bildirilmiştir (129). Hastalıklı ve sağlıklı gingivadaki leptin konsantrasyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda sağlıklı dişetinde leptin konsantrasyonunun daha yüksek olduğu bulunmuştur (131). Sağlıklı, kronik gingivitis ve kronik periodontitisli hastaların DOS değerlendirmesinde ise, leptin seviyesinin periodontal cep oluşumu ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (133). Bu durum da leptinin periodontal sağlık üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu sonucuna varılabilir.

Yukarıdaki bahsi geçen çalışmaların aksine obezite ve periodontal hastalıklar arasında bir ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Diyabeti olmayan, yaşları 30 ila 49 arasında değişen, 2841 bireyle yapılan bir çalışmada, obezite ile cep derinliği ≥ 4 mm'yi geçen diş sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (112). Saxlin ve arkadaşlarının, yaşları 30-59 arasında değişen 396 bireyde yaptığı, 4 yıllık bir çalışmada da aşırı kiloluluk ($26 < VKİ < 30$) ve obezite ile periodontal cep derinliği artan diş sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir (117). Bir hayvan çalışmasında da, obez ratlarda obez olmayan ratlara göre periodontal kemik kaybı farkının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (148).

1.2.10. Obezite, Serbest Radikal Oluşumu ve Oksitatif Stres İlişkisi

Serbest radikaller normal şartlar altında vücut savunma sisteminin bir parçası olarak görev yapmakta, normal olmayan şartlarda üretildiklerinde ise direkt ve indirekt yollarla değişik doku ve organlara zarar verecek şekilde etki

göstermektedirler (151). Oksidatif stresin obezite, periodontitis, romatoid artrit, DM, KVH gibi pek çok hastalığın patogenezinde rol oynadığı yapılan pek çok çalışmayla ortaya konulmuştur (150). Artmış oksidatif stresin hemolitik anemi, sistemik lupus eritematozus, multipl skleroz, Behçet hastalığı ve Guillain-Barre sendromu gibi otoimmün hastalıkların patogenezinde de rol aldığı gösterilmiştir (153).

Oksidatif stress oksidan-antioksidan dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu, reaktif oksijen türlerinin açığa çıkarak organizmada hücre hasara yol açması şeklinde tanımlanabilir ve birçok hastalığın patogenezinde kritik bir role sahiptir (152,151). Obezite, beraberinde görülen risk faktörlerinden bağımsız olarak 'artmış kronik oksidatif stress durumu' olarak da tanımlanan bir hastalıktır (153). Obezite ile oksidatif stress artışı arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan 5 farklı mekanizma mevcuttur. Bunlar;

1.Adipoz doku; Obezitedeki artmış yağ dokusu başlı başına Oksidatif Stresi (OS) artırıcı bir etkidir. Geniş vücut kitlesinden kaynaklanan basınç sonucu ortaya çıkan progresif ve kümülatif hücre zedelenmesi; TNF- α başta olmak üzere çeşitli sitokinlerin salınımı sonuçta da reaktif oksijen türlerinin açığa çıkmasına yol açabilir (154). Adipositler ve pre-adipositler TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinleri yoğun olarak salgıladığından obezite kronik enflamatuar bir durum olarak görülmektedir. Bu sitokinler monosit ve makrofajlardan reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin sentezi için potansiyel bir indükleyici olarak görev yaparlar. Adipoz doku tarafından yoğun olarak salgılanan anjiyotensin II'nin; nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz enzim aktivitesini artırdığı ve böylece adipositler tarafından ROT üretimine katkı sağladığı bildirilmektedir (156-158).

Obezitede artmış oksidatif stresin en önemli nedenlerinden biri artmış yağ dokusunun moleküler özellikleridir (114). Adipoz doku, sadece yağ depolayan adipositlerin oluşturduğu bir doku olmayıp, ayrıca salgıladığı hormonlar ile çok sayıda fizyolojik süreci de etkileyen aktif bir dokudur. Yağ dokusundan salgılanan hormon ve biyomoleküllere örnek olarak; leptin, adiponektin, rezistin, visfatin, insülin growth faktör-7 (IGF-7) gösterilebilir (88,116). Bu moleküller arasında özellikle leptin ve adiponektin obezitede artmış oksidatif stress ile direkt olarak

ilişkilendirilmiş moleküllerdir (131). Leptinin immun hücre aktivasyonuna yol açarak inflamataur sitokin salınımını tetiklediği gösterilmiştir (123). Leptinin pro-inflamatuar etkilerinin aksine adiponektin anti-inflamatuar bir etki göstermektedir. Bu iki molekül arasındaki dengenin metabolik dengenin belirleyicisi olduğu öne sürülmektedir (129). Birçok çalışmada bu iki molekül arasındaki dengenin bozulmasını tetikleyen olaylar zinciri incelenmiştir. Oksidatif stress bu dengenin bozulmasına yol açan ana nedenlerden birisi olarak gösterilmektedir (151). Ayrıca VKİ'nin artmasından kaynaklanan leptin artışı ve adiponektin azalmasının oksidatif stres artışının bir sebebi olduğu düşünülürse, obezite ve oksidatif stress arasında çift yönlü bir ilişki olduğu söylenebilir.

2.Adipoz dokunun oksidasyonu: Yağ asitlerinin mitokondriyal ve peroksizomal oksidasyonu ile karaciğerde serbest radikaller yoğun olarak oluşabilmektedir (154). Mitokondrilerde gerçekleşen oksidatif fosforilasyon sırasında mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonları gerçekleşebilir. Bu durum üretilen ATP miktarında azalma ve yapısal bozukluklara neden olabilir. Mitokondrial fonksiyon bozuklukları sonucu bazı durumlarda aşırı ROT üretimi ile karakterizedir (152,156).

3.Aşırı yağ birikiminin meydana getirdiği hücrel hasar: Aşırı yağ birikiminin meydana getirdiği basınç adipositler ve pre-adipositlerde hücrel hasara neden olabilmektedir. Bu hasara bağlı olarak TNF- α gibi sitokinlerin üretimindeki artış yağ dokusundaki ROT üretimi ve lipit peroksidasyon oranını arttırmaktadır (157).

4.Aşırı oksijen tüketimi: Obez bireylerde vücut hacminin artmış olması kardiyak yükü arttırmaktadır, bu durum tüketilen oksijen miktarını da arttırmaktadır. Aşırı oksijen tüketiminin önemli bir sonucu da mitokondriyal yükü arttırmasıdır (157). Bu durum başta süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) radikali olmak üzere hidroksil ($OH^{\cdot-}$) radikali ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi ROT'ların artışına neden olmaktadır (157,158). Obezite miyokardın metabolik ve mekanik iş yükünü de arttırmaktadır. Miyokardın iş yükünün artmasıyla orantılı olarak mitokondriyal respirasyon artar. Bu solunum zincir reaksiyonu sırasında O_2 'nin yaklaşık %1-3 'lük kısmının indirgenme reaksiyonu gerçekleşemediğinden dolayı reaktif oksijen türlerinin vücutta üretimi artmış olur (159).

5.Beslenme şekli: Obezitenin en sık karşılaşılan nedenlerinden birisi nutrisyonel obezitedir. Diyetle aşırı miktarda serbest yağ asidi alınması sonucu lipit peroksidasyonu oluşarak oksidatif stresi indüklenebilir (117). Yapılan çalışmalar diyet içeriğindeki değişikliklerin adiposit fonksiyonlarını etkileyebileceğini göstermektedir (151). Bir çalışmada düzenli olarak glikoz verilen lökositlerden; süperoksit radikali salınımının arttığı gösterilmiştir (152). Boesing ve ark. (154) yağ ve karbonhidrat içeriği yoğun bir diyetle beslenen bireylerde bu diyete ek olarak düzenli portakal tüketiminin ROT üretiminde belirgin bir azalmaya sebep olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumun nedeni ROT üretimini baskılayıcı iki önemli flavonoid olan naringenin ve hesperidinin portakal içeriğinde yoğun olarak bulunması olarak açıklanmıştır. Kusano ve ark. (189) da çalışmalarında flavonoid ve C vitamini içeriği yönünden zengin olan portakal suyunun düzenli olarak tüketilmesi ile OS'un baskılanabileceğini bildirmişlerdir.

Anlatılan bu mekanizmalara ek olarak, kronik enflamasyon, DM, yetersiz antioksidan defansı, artmış vücut yükü ve bu yükü taşıyan kaslardaki aktivite artışı, hiperleptinemi, endotelial ROT üretimi ve endoplazmik retikulum fonksiyonlarındaki artışın da obezlerdeki OS artışında rol oynayabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (128,136,150).

Obezite; düşük seviyeli, sistemik ve kronik enflamatuar cevapla karakterize bir durumdur ve bazal metabolizmada değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişmiş metabolik durum ROT üretimindeki artışa ve buna bağlı olarak lipit peroksidasyon (LPO) artışına neden olmaktadır (110,112). Yüksek VKİ ile oksidatif streste artışı ve antioksidan kapasitedeki azalma arasındaki pozitif yöndeki ilişki nedeniyle obezite; oksidatif stres artışı açısından bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (85).

D'Auito ve ark. (160) çalışmalarında obez bireylerdeki yağ ve karbonhidrat (KH) içeriği bakımından zengin diyet tüketiminin OS düzeyinde anlamlı bir artışa sebep olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada LPO düzeyi hakkında fikir veren OS belirteçlerinden biri olan F-2 isoprostan (F-2 IsoPs) düzeyi ile VKİ arasında da önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Al-Abubaidy ve ark. (153) DM'li olan veya

olmayan normal ağırlıklı ve obez bireylerin plazma OS düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında; diyabetik duruma bakılmaksızın obez bireylerin sistemik OS düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Khan ve ark. (151) ise normal ağırlıkla yetişkin ve çocuklarla karşılaştırıldığında; obez çocuk ve yetişkinlerde protein oksidasyon düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Amirkhizi ve ark. (161) çalışmalarında kronik obezitenin azalmış antioksidan kapasite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalar obez bireylerde süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve karnitin-açıl transferaz (KAT) gibi enzimatik antioksidanların yanı sıra A, E ve C vitaminleri, α -karoten, β -karoten, glutatyon gibi enzimatik olmayan antioksidan düzeylerinin de anlamlı olarak azaldığını göstermektedir (150,152,156).

Sonuç olarak obezite enflamatuvar sitokin seviyesinde artışa neden olabildiği gibi oksidatif hasara da neden olarak periodontal inflamasyonun şiddetlenmesine neden olabilir. Bu açıdan oksidatif stresin bir kaynağı olan obezitenin periodontal patogeneizde rolünün araştırılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

1.3. OKSİDATİF STRES

1.3.1. Tanım ve Genel Bilgiler

Vücuda alınan enerji miktarı, vücutta tüketilen enerji miktarını aştığı zaman dolaşımında sitrik asit siklusu indüklenmekte ve bu aktivitedeki artış sonucu, aşırı miktarda ROT meydana geldiği bildirilmektedir (156). Oksidatif stres (OS) insülin direncinin de dahil olduğu hücre içi sinyal iletiminin değiştiği bir olaydır (156,157). Yapılan bir hayvan çalışmasında yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde hem karaciğerde hem de adipoz dokuda ROT üretiminin arttığı gösterilmiştir (158). Ayrıca yapılan çalışmalarda ROT artışının; plazma ve karaciğerde TNF- α ve serbest yağ asidi artışından önce meydana geldiği bildirilmiştir. Vücuttaki pek çok kronik hastalığın hücre içi antioksidan defansta azalma sonucu ortaya çıktığı bildirilmektedir (157,159,160).

ROT tarafından oluşturulan moleküler ve hücresele hasar geniş spektrumludur. Lipoproteinlerin modifikasyonları oksijen varlığında glikooksidasyonla veya oksijen yokluğunda glikasyonla olabilir ve bu modifikasyonlar lipoproteinlerin yapısını ve fonksiyonlarını değiştirir. (159). Lipid peroksidasyonu enzimatik veya enzimatik olmayan mekanizmalar vasıtasıyla lipid peroksitleri oluşturur. Hiperglisemi sonucu oluşan ROT lipid peroksidasyonunun başlamasına katkıda bulunur. (160). Reaktif oksijen türleri oluşur oluşmaz lipid peroksitleri ile bir çok kompleks reaksiyona girerek, sonucunda proteinlere kimyasal olarak bağlanır. Bu yüzden lipoksidasyon; lipid peroksidasyon ürünlerinin reaksiyonlarının proteinlerin bağlanması olarak tanımlanmaktadır (161,162).

Birçok çalışmada kronik hastalıklar ve oksidatif stres arasındaki ilişki gösterilmiştir (153,154). Örneğin metabolik sendromlu bireylerin, metabolik sendromu olmayan bireylere göre, zayıf antioksidan kapasiteye ve artmış oksidatif stres parametrelerine sahip olduğu gösterilmiştir. (156). Bu konuda yapılan çalışmalar hücresele birçok olayda rol oynayan oksidatif stresin yani oksidatif hasarın oluşmasının üretilen serbest radikaller sonucu ortaya çıktığını göstermektedir (154,162).

1.3.2. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla paylaşılmamış elektron taşıyan, birçok fizyolojik ve patolojik süreçte üretilebilen oldukça aktif atom veya moleküllerdir (157). Paylaşılmamış elektrondan dolayı oldukça kararsız ve reaktif, son yörüngedeki elektronlarını paylaşma eğiliminde; hücrenin tüm bileşenleriyle kolayca etkileşebilme ve hücrelerin tüm fonksiyonları sonucu oluşabilme özelliğine sahip maddelerdir (163). Fizyolojik olarak serbest radikaller, endojen kaynaklı olarak redoks tepkimelerinde mitokondriyal, endoplazmik ve nükleer elektron sistemlerinde, monosit ve nötrofillerin fagositozu gibi metabolik olaylar sırasında bol miktarda üretilirler. Diyabet, ateroskleroz, obezite ve nörodejeneratif hastalık gibi birçok patolojiyle ilişkili olan serbest radikallerin en zararlı biyolojik etkisi, hücre membranı ve yağ asitlerine saldırması ve lipid

peroksidasyon (LPO) reaksiyon zincirini başlatarak, membran proteinlerine hasar verip yapısal ve işlevsel bozukluklara neden olmasındır (164).

Serbest radikaller; yüksek reaktif özellikte olan ve stabil olmayan, elektronlarını kaybederek hücre ve doku fonksiyonu için gerekli biyomolekülleri okside etme kapasitesine sahip oksijen, nitrojen ve karbonil türlerini içeren bir moleküller grubudur (157). Aerobik canlılardaki tüm hücreler, enerji elde etmek için serbest oksijen radikalleri ile tepkimeye girmekte ve hücrelerin metabolik faaliyetlerinin sonucunda ROT oluşumuna neden olmaktadır. ROT, hücrenin canlılığını devam ettiren, fonksiyonları ve metabolizması için gerekli olan, aynı zamanda lipid peroksidasyona neden oldukları için hücre zarı ve DNA hasarı yaratabilen moleküllerdir (157,164).

Normal metabolizmanın sürdürülmesi ve hücrelerde enerji üretimi için gerekli birçok reaksiyonda serbest radikaller üretilmektedir (158). İçinde bulunduğumuz çevrede çeşitli fiziksel etkenler ve kimyasal olaylar nedeniyle sürekli bir serbest radikal üretimi vardır. Vücutta doğal metabolik yollarla oluşan serbest radikaller, radikal parçalayan antioksidan sistemlerle ortadan kaldırıldığından herhangi bir sitotoksositeye yol açmazlar (165,166). Ancak bu işleyiş serbest radikaller lehine bozulduğu zaman bir dizi patolojik olay şeklinde karşımıza çıkar. Organizmada sürekli serbest radikal üretimi devam etmekte ve bu serbest radikallerin etkilerine karşı da birçok savunma sistemi işlemektedir (165,167).

Serbest radikallerle birlikte ROT üretimi organizmada normal şartlarda sürekli oluşmaktadır. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden (O_2) oluşan radikallerdir (162). O_2 'nin kısmi indirgenmesinden, ROT'lardan en önemlileri hidroksil radikali (OH.) ve süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$)'dir. Dokulardaki süperoksit radikalının en büyük kaynağı, polimorfonükleer lökosit (PMNL) fonksiyonları sonucu ortaya çıkan radikaldir (158,165). OH bilinen en reaktif radikaldir. DNA sarmallarında kırılmalara sebep olur ve gen mutasyonlarına neden olan hücre ölümlerine de yol açar. Hidroksil radikalının sebep olduğu en önemli hasar, LPO olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (168). OH radikalının başlıca hedefi, hücre zarındaki yağ asididir. Zar üzerindeki lipitlerin peroksidasyonu

zarın yapısını bozabilmekte ve geçirgenliğini arttırıp hücre ölümüne sebep olabilmektedir ([162,165](#)).

1.3.3. Serbest Radikallerin Sınıflandırılması

Biyolojik sistemdeki serbest radikallerin en önemlileri oksijenden türeyen serbest radikallerdir. Az miktarda karbon ve kükürt kaynaklı radikaller de vardır. Oksidatif fosforilizasyon sürecinde oksijen suya indirgenirken %1-3'ü tam olarak indirgenemez ve yüksek derecede reaktif ürünler oluşur ([156,158](#)). Moleküler oksijen (O_2), insan vücudundaki bütün hücrelere hiçbir zorlukla karşılaşmadan girer ve yapısı itibariyle radikal olmaya çok uygundur. Serbest radikal denilince akla serbest oksijen radikalleri, daha genel bir tanımlamayla ROT gelmektedir ([158](#)).

Serbest radikallerin biyolojik ortamdaki türleri ROT ve reaktif nitrojen türleri (RNT)'dir. ROT, oksijen radikallerini ve radikal olmayan reaktif oksijen türlerini kapsayan genel bir terimdir. RNT de fizyolojik önemi olan bir diğer serbest radikal türüdür ([165](#)).

Reaktif Oksijen Türleri (ROT):

1.Radikal Olan Reaktif Oksijen Türleri

- . Süperoksit Radikali (O_2^-)
- . Hidroksil Radikali ($OH\cdot$)
- . Alkoksil Radikali ($RO\cdot$)
- . Peroksil Radikali ($ROO\cdot$)

2.Radikal Olmayan Reaktif Oksijen Türleri

- . Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
- . Hipoklorik Asit ($NaClO$)
- . Hidroperoksil Radikali (HO_2)
- . Ozon (O_3)

3. Singlet Oksijen

Reaktif Nitrojen Türleri (RNT):

- . Nitrik Oksit (NO)
- . Nitroz Oksit (N₂O)
- . Peroksinitrit (ONOO⁻)
- . Azot Dioksit (NO₂) ([158,162,165](#)).

1.3.4. Serbest Radikaller ve Hücresel Hasar

ROT ve RNT ile antioksidan kapasite arasındaki dinamik denge oksidan aktivite lehinde veya antioksidan savunma aleyhinde bozulduğunda OS meydana gelmektedir ([169](#)). OS; lipitler, proteinler, DNA, enzimler ve karbonhidrat (KH) yapıları gibi önemli hücre bileşenlerinde hasar meydana getirebilmektedir ([164](#)). Protein ve KH yapılarına oranla lipitler; radikal hasarına karşı daha hassastırlar. OS ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin salınımını da stimüle ederek indirekt yolla bu hasara katkı sağlamaktadır ([156](#)). Yapılan çalışmalarda serbest radikallerin kalsiyum metabolizmasına da etki ederek; serbest kalsiyumun hücre içi konsantrasyonunun yükselmesine neden olabileceği ve dolayısıyla hücrenin zarar görmesine veya hücre ölümüne de neden olabileceği gösterilmiştir ([153,156,157](#)).

OS'nin hücredeki etkisi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bunlar; hücrenin tipi, oksidanın üretim yoğunluğu, oksidanın üretim yeri (intraseküller veya ekstraseküller), oksidanın üretim yerinin spesifik hücresel substrata olan yakınlığı ve bu yakınlıkla birlikte biyolojik ortamda baskın olan oksidanın tipi olarak sıralanabilir ([162,163](#)).

1.3.5. Reaktif Oksijen Türleri (Rot)

Reaktif oksijen türleri (ROT); moleküler oksijenden türeyen çok sayıda kimyasal reaktif molekül olarak tanımlanmaktadır. ROT; vücutta önemli görevleri olan moleküllerin hücresel süreçlerinin düzenlenmesinde de rol oynamaktadırlar

(165,169). Son yıllarda yapılan çalışmalar, periodontal hastalıklarda PMNL'lerin ROT'un da içinde yer aldığı bir grup antibakteriyel faktörü ürettiğini göstermiştir. Ancak çalışmalar bakteriyel faktörleri elimine etmek için doku içerisinde ROT'un aşırı üretiminin konak dokuya da zarar verdiğini rapor etmektedir (169-171). Hücre üzerinde ROT'un en önemli etkisi başta DNA hasarı olmak üzere hücresel biyomoleküllere zarar vermesidir (171). ROT'un DNA hasarı haricinde neden olduğu doku yıkımının; lipid peroksidasyonu, protein hasarı, antiproteaz gibi önemli enzimlerin oksidasyonu, monosit ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin salınımı gibi birtakım mekanizmalar üzerinden gerçekleştiği bildirilmektedir (172). Dokulardaki inflamatuvar yaralanmalarda rol oynayan en önemli ROT'lar; süperoksit radikali, hidroksil radikali, hidrojen peroksit, hipoklorit ve singlet oksijen olarak sıralanabilir (172,173).

Aerobik organizmalarda oksijen vücudun her yerinde bulunur ve ROT; oksijen metabolizması sonucu oluşan bir fizyolojik moleküldür. ROT'un farklı kaynaklardan meydana geldiği ve hemen hemen vücuttaki tüm hücrelerin ROT üretimi yaptığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (158,159). ROT endojen olarak; normal metabolizma ürünü şeklinde ve eksojen olarak; çevresel bileşiklerin açığa çıkması sonucu şekillenir. Eksojen ROT kaynakları; travma, ultrason, sıcaklık, ozon, ultraviyole ışınlar, sigara, radyasyon, enfeksiyon, aşırı egzersiz ve tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar sayılabilir (162). Endojen ROT kaynakları ise süperoksit şekillendiren mitokondriyal elektron transfer sisteminden elektron eksilmesi, doku transfer hücreleri ve osteoklast, fibroblast gibi bağdoku hücreleri tarafından gerçekleştirilen fonksiyonel üretim sayılabilir (168). Memeli canlılar ROT'u mitokondriyal solunum zinciri ve inflamasyonda aktive olan PMNL'lerin ROT üretmesi gibi farklı biyolojik mekanizmalardan üretir (165). ROT yüksek reaktiviteye sahiptir ve genellikle yüksek oranda üretildiği bölgelerde daha yıkıcı etki gösterir. Bu nedenle oksidatif yıkımın mitokondride ve inflamasyon bölgelerinde yoğun olduğu gösterilmektedir (171). F. nucleatum gibi periodontopatojen bakteriler tarafından PMNL'lerin stimülasyonu sonucu ROT'un intrasellüler olarak üretildiği ve ekstrasellüler olarak salındığı rapor edilmiştir (169). PMNL'ler haricinde monositler, eozinofiller, lenfositler, plateletler ve fibroblastlardan da ROT üretimi olduğu gösterilmiştir.

Fibroblastların stimüle

olmamış granülositlerden 3 kat daha fazla süperoksit anyonu ürettiği rapor edilmiştir (162). ROT'un aynı zamanda osteoklastlardan da üretildiği; üretilen bu serbest radikallerin de kemik yıkımından sorumlu olduğu ve hastalıklı alveoler kemiğin remodelling olayında da önemli rol oynadığı bildirilmiştir (173). ROT'un farklı çeşitlerinin dokularda proteinlere, DNA'ya, karbonhidratlara ve lipidlere zarar verdiği uzun yıllardır bilinmektedir. ROT'un bu zararlı etkilerle doku nekrozu, organ hastalıkları, aterosklerozis, infertilite, doğum komplikasyonları, erken yaşlanma, mutasyon ve maligniteye neden olduğu da rapor edilmektedir (154,158).

1.3.6. Reaktif Nitrojen Türleri (RNT) ve Nitrik Oksit (NO)

En önemli nitrojen türleri; nitrik oksit, nitrojen dioksit ve peroksinitrit'tir. Organizmada RNT üretimi ile nötralizasyonu arasındaki denge bozulduğunda nitrozatif stres (NS) oluşmaktadır (174).

Kimyasal özellikleri ilk olarak 1772'de Joseph Priestley tarafından tanımlanmış olan NO'nun biyolojik sistemlerdeki önemi ancak 1980'li yıllarda açığa kavuşturulabilmiştir (175). NO'nun L-argininden sentezlendiğinin tespit edilmesi ve bu sentezin N- monometil-L-arginin (L-NMMA) tarafından önlenemediğinin gösterilmesi ile NO ile ilgili çalışmalar büyük bir hız kazanmıştır (176). 1992 yılında NO'un pek çok sistemdeki önemli fizyolojik düzenleyici fonksiyonu göz önüne alınmış ve Science dergisi tarafından NO yılın molekülü seçilmiştir (175).

Renksiz ve son derece toksik bir gaz olan NO normal fizyolojik koşullar ile birçok patofizyolojik durumda homeostazın sürdürülmesinde önemli bir etkidir. Nitrik oksit; kısa sürede ortamda kaybolan gaz yapıda bir serbest radikaldir, yarılanma ömrü 2-5 saniyedir. NO, bir nitrojen ve bir de oksijen atomundan oluşan ve çift olmayan elektronlar içeren, fizyolojik ısıda tek başına reaktif olamayan bir moleküldür (174,175). NO; nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından üretilen ve dış yörüngelerinde eşlenmemiş elektronu bulunan bir serbest radikaldir. NO yağda çözünür ve biyolojik membranlardan kolaylıkla geçer. Vasküler dilatasyonda ve lokal hücre büyümesinin düzenlenmesinde etkisi olduğu bildirilmiştir (176,177). NO'nun vazodilatör etkisi sayesinde, bölgesel kan akımını ve sistemik kan basıncını

düzenlediği bilinmektedir (174). NO'nun yarılanma ömrü çok kısa olduğu için solüsyonlarda hızlı okside olarak nitrit ve nitrat'a dönüşür (178). NO'nun hidrojen katyonu ile birleşerek hidroksil radikali oluşumuna sebep olabileceği ve enflamatuvar durumlarda oluşan oksidatif olaylarda da hem süperoksit hem de nitrik oksit radikali oluşabileceği rapor edilmiştir (177,179). Bu iki molekül reaksiyona girerek, ikisinden de daha reaktif olan oksidatif etkisi çok yüksek olan peroksinitrit radikalini meydana getirirler. Oluşan bu radikalın de lipit peroksidasyonu ile DNA ve protein hasarına neden olabildiği gösterilmiştir (178).

Metabolizmada NO, hemoglobine bağlandığında inaktive olur. Bu bağlanmanın oksijene göre 3000 kat daha hızlı olduğu ve bu kadar hızlı inaktive olmasının da NO'nun etkisinin lokalize olmasının en önemli nedeni olduğu iddia edilmektedir (175,176). Çalışmalarda dolaşımdaki oksihemoglobinin NO için kuvvetli bir oksidan olduğu ve NO'nun etkisini azaltan bir inhibitör olduğu gösterilmiştir (177).

Düşük konsantrasyonlarda iken ortamda oksijen varlığında dahi stabilitesini koruyabilen NO, bilinen en düşük molekül ağırlıklı reaktif memeli hücre sekresyon ürünüdür (179). Oldukça reaktif ancak son derecede basit bir kimyasal yapısı olan NO'nun dokular üzerinde hem yararlı hem de zararlı etkileri vardır (180).

NO'nun yararlı etkileri; NO molekülü normal şartlarda pikomolar düzeyde fizyolojik ve koruyucu bir etki gösterir. NO fizyolojik şartlarda mukus salgısını ve epitel hücrelerde sıvı sekresyonunu artırarak mikroorganizmalara, toksinlere ve safra tuzları gibi iritan maddelere karşı koruyucu etki gösterir, ayrıca antibakteriyel etkiye de sahiptir. Endotel kaynaklı NO; farklı organlarda kan basıncı, kan akımı ve vasküler tonusun fizyolojik olarak düzenlenmesini sağlar (176-178).

NO'in zararlı etkileri; NO nanomolar düzeyde ise proenflamatuvar ve hasar oluşturucu etki gösterir. Oksidatif stres durumunda NO'nun apoptozisi, sitotoksiteyi ve DNA hasarını artırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca NO demir sülfür içeren enzimlerin fonksiyonunu değiştirir, mitokondriyal solunumu bozucu zararlı etki gösterir (175). Oluşan peroksinitrit hücrede nükleer bir enzim olan poli-ADP-riboz sentazı (PARS) aktive eder. PARS enzimi nikotinamid adenin

dinükleoitidi (NADP) substrat olarak kullanarak sonuçta Adenozintrifosfat (ATP) tüketimine ve hücrenin ölümüne yol açabilir ([179,180](#)).

Günümüze kadar yapılan pek çok çalışmada NO'nun periodontal hastalıklar, odontojenik kistler, periapikal infeksiyonlar, oral mukozal enflamatuvar hastalıklar, tükürük bezi hastalıkları ve oral karsinomalar ile ilişkili olabileceğini gösterilmiştir ([177,181](#)). Ancak yapılan çalışmalar NO'nun periodontal hastalık ve sağlıktaki rolünü net olarak ortaya çıkaramamıştır ([174,175](#)). NO'nun direkt veya indirekt yoldan bazı proinflamatuvar sitokinlerin üretimini etkileyerek hem periodontitis patogenezinde hem de alveoler kemik kaybı patogenezinde rol oynayabileceği rapor edilmektedir ([176](#)).

NO'nun periodontal hastalık patogenezi belirteçleri olan nörotransmisyon, vazodilatasyon, sitotoksisite ve immün regülasyon gibi birçok biyolojik fonksiyon için gerekli bir molekül olduğu yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir ([174,175,178,181](#)). Dişeti oluştuktaki plak biofilminin başlattığı enflamasyonda, epitel hücreleri tarafından üretilen NO sentezinin erken immün yanıtta çok önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir ([176](#)).

Periodontal hastalıklarda yüksek oranda NO'nun; makrofaj, PMNL ve fibroblastlar tarafından; sitokin ve LPS indüksiyonunu takiben uzun süreler boyunca üretildiği gösterilmiştir ([175,178](#)). Ratlarda ligatürle oluşturulan periodontitis modelinde iltihabi hücreler ve gingival epitelin bazal tabakalarında NO varlığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada bu verilere ek olarak; ratlarda ligatürle oluşturulan periodontitisin tedavisinde Nitrik Oksit Sentaz İnhibitörü (İNOS)'nün selektif bir inhibitörü olan mercapto etil guanidin (MEG) uygulamasının kontrol grubuna kıyasla kemik rezorpsiyonunda anlamlı derecede azalma sağladığı bildirilmiştir ([179](#)).

Periodontal hastalıklarda İNOS'un rolünün araştırıldığı bir çalışmada NO ve perioksinitritin enflamasyondaki etkisi MEG kullanılarak değerlendirilmiş ve çalışma grubundaki ratların mandibuler molarlarında ipek ligatürle periodontitis oluşturulmuştur. Çalışma grubu MEG ile tedavi edilirken, diğer grup kontrol grubu olarak alınmıştır. 8. günde ratlar opere edilmiş ve 1.molar dişin çevresindeki gingival

dokudan örnek alınmıştır. Ligatürlenen diş çevresindeki gingival dokularda İNOS aktivitesinin nonligatüre alanlara oranla 3 kat daha fazla arttığı gözlenmiştir. Ligatüre edilen alanda bağ dokusunda makrofaj, lenfosit ve PMNL'lerde ve epitelin bazal tabakasında İNOS artışı gözlenirken kontrol grubundaki dişler çevresindeki bağ dokusunda iNOS varlığı bulunamamıştır (181). MEG ile tedavi edilen ratlarda gingival dokularda iNOS değerinde ve kemik yıkımında azalma görüldüğü rapor edilmiştir. Bu çalışma sonucunda NO'nun; periodontitis patogenezinde önemli rolü olduğunu savunan diğer çalışmaları destekler nitelikte olduğu rapor edilmiştir (178,180,181). Sağlıklı ve periodontitisli bireylerden alınan doku biyopsileri üzerinde immunohistokimyasal olarak İNOS lokalizasyonunun incelendiği bir diğer çalışmada da; periodontitis hastalarının doku örneklerinde sağlıklılara oranla İNOS düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (176). Dental implantları çevreleyen gingival dokularda yapılan bir çalışmada; bu dokularda tespit edilen NO düzeylerinin gerek enflamasyon gerekse de okluzal yüklemeler (kuvvet) ile etkileşebileceği ve değişebileceği rapor edilmiştir (182).

Kronik periodontitisli hastalara kök yüzeyi düzleştirme işlemi ve modifiye Widman flep operasyonu tedavileri uygulanması sonucunda İNOS enzim düzeylerinin ve arginaz aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada; periodontal tedavi sonucunda İNOS düzeyinde bir azalma, arginaz düzeyinde ise tedavi sonucunda bir artış olduğu bildirilmiştir (175). Bununla birlikte bir başka çalışmada da plak indeksi (PI) ile İNOS'un ekspresyon derecesi arasında pozitif yönde, gingival indeks (Gİ) ile İNOS pozitifliğini gösteren enflamatuvar hücre oranı arasında da pozitif yönde bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir (179). Bu çalışmalar sonucunda da İNOS enzim düzeyinin periodontal hastalık aktivitesini gösteren bir indikatör olabileceği sonucuna varılmıştır.

Vücut sıvılarında NO seviyelerinin değerlendirilebilmesi yarılanma ömrü çok kısa olduğu için oldukça güçtür. Bu sebeple vücut sıvılarında NO seviyesinin değerlendirilebilmesi için NO'in ürünlerinden birisi olan "nitrit" değerlendirilmektedir. Periodontitisle ilgili yapılan birçok çalışmada NO'nun gerek DOS'da gerekse tükürükte doku yıkımı ile orantılı olarak miktarının arttığı rapor edilmektedir (176,178,180). Ayrıca yapılan mikrobiyolojik çalışmalarda da İNOS

seviyesinin bazı periodontopatojenlerle negatif yönde ilişkili olabileceği ve NO'nun bu yönüyle de periodontal sağlıkta koruyucu rol oynayabileceği rapor edilmektedir ([180,183](#)).

1.3.7. Periodontal Hastalık Patogenezi ve Oksitativ Stres İlişkisi

Periodontal hastalıklar, MDP'deki patojen bakteriler ile konak cevabı arasındaki karmaşık etkileşimler sonucu dişi destekleyen yumuşak ve sert dokulardaki yıkımla karakterize kronik hastalıklardır. Bu etkileşimler sırasında başta nötrofiller olmak üzere konak savunma hücrelerinde ROT üretiminin belirgin olarak arttığı yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir ([158,165,172](#)). ROT artışı antimikrobiyal aktiviteye katkı sağlamakla birlikte; aşırı miktarda ROT üretiminin konak dokuya zarar verdiği bildirilmektedir. OS, ROT üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin ROT lehine veya antioksidan savunma sistemi aleyhinde bozulması sonucu meydana gelmektedir. OS düzeyi arttıkça periodontal doku hasarının da arttığı gösterilmiştir ([171,178](#)).

Nötrofiller; akut enflamatuvar yanıtın ana hücreleridir. Periodontal hastalık sırasında dişeti bağ dokusu, cep epiteli ve cep içerisindeki baskın hücre tipi nötrofiller olup; bakterilere karşı ilk savunma hattını oluşturmaktadır. Nötrofiller ve monositler, birbirleriyle ortaklaşa çalışan enzimatik (oksijene bağımlı olmayan) ve enzimatik olmayan (oksijene bağımlı) mekanizmalarla antibakteriyel etkinlik göstermektedir ([162,171](#)). Oksijenden bağımsız yani enzimatik mekanizmada nötrofillerin stoplazmalarında yer alan azurofilik, spesifik ve jelatinaz granüllerin içerdikleri özel proteazlar; antimikrobiyal peptit ve proteinler ile enzimler tarafından gerçekleştirilmektedir. Defensin gibi antimikrobiyal proteinler, bakterisidal/permeabilite artırıcı proteinler ve lizozim enzimi fagozom ile birleşerek bakteri hücre zarına zarar vermekte ve geçirgenliğini artırmaktadır. Demir bağlayıcı protein olan laktoferrin de nötrofillerin antimikrobiyal aktivitesine yardımcı olmaktadır ([171,172,176](#)). Oksijene bağımlı yani enzimatik olmayan mekanizma ise, non-mitokondriyal oksidatif patlama ve artmış ROT üretimi ile ilişkili olup; antimikrobiyal aktivitesinin yanı sıra konakta doku hasarına da neden olabilmektedir ([171](#)). Nötrofillerin plazma membranında normalde inaktif halde bulunan

nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) enzimi bu mekanizma ile aktive olarak süperoksit radikalini oluşturmakta ve fagozom içine vermektedir. Oluşan bu süperoksit radikali de fagozom içindeki düşük pH ortamında kendiliğinden dismutasyona uğrayarak hidrojen peroksiti oluşturmaktadır. Fagozom içinde yoğun radikal birikimi şeklinde gerçekleşen bu olay “solunum patlaması”, “respiratuvar patlama” ya da “oksidatif patlama” olarak adlandırılmaktadır (168,171). Bu süreç, antimikrobiyal etkisinin yanı sıra konak hücrelerine de zarar vermektedir (162). Oksijene bağımlı mekanizmada miyeloperoksidaz (MPO) enzim aktivitesi de önemli bir role sahiptir. Nötrofillerin azurofilik granüllerinde bulunan ve fagozom içine salınan bu enzim; hidrojen peroksitten hipoklorik asit üretimini sağlamaktadır. MPO aktifken oksidatif patlamamın 6 kat daha hızlı gerçekleştiği bildirilmektedir (181). Periodontal hastalıklı bireylerde çeşitli bakterilerin DOS'ta MPO seviyesini artırdığı tespit edilmiştir (176). Bununla birlikte MPO enzim seviyesindeki artışın başta hipoklorik asit olmak üzere ROT üretiminin, oksidatif yıkımın ve doku hasarının arttığına işaret ettiği gösterilmiştir (160,186).

ROT üretimi ve OS'taki artışa bağlı olarak çeşitli protein yapıları ve hücre dışı matriks bileşenlerinde de hasarlar oluşabilmektedir. Pirolin ve hidrokisprolin içeriği yüksek olan protein yapıları oksidatif hasara daha dirençsizdir (187). Periodontal dokudaki lokal kollajen yıkımı hidrokisprolin ve N-propeptid gibi kollajen metabolitlerinin DOS düzeyindeki artış ile değerlendirilmektedir. Bu artışın temel nedeni bakteriyel ve konak kollajenaz enzim aktivitesi olsa da, ROT'un direkt ya da dolaylı olarak bu süreçte rol aldığı düşünülmektedir (171,186). Oksidatif hasara bağlı olarak Tip 1 kollajende fragmentasyon (parçalanma), polimerizasyon ve çeşitli oksidatif modifikasyonlar meydana geldiği ve bu yapısal değişikliklerin molekülün proteolize olan yatkınlığını artırdığı düşünülmektedir (170,172). Periodontal dokunun hücre dışı matriks yapısındaki kollajenin yapısal olarak değişikliğe uğraması; nötrofil migrasyonunda gecikmelere neden olmasının yanı sıra dokunun ROT üretme potansiyelini de arttırmaktadır (173). Oksidatif hasara bağlı olarak proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar gibi hücre dışı matriks bileşenlerinin de yıkıma uğradığı bildirilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda özellikle hidrokisil

radikalinin varlığında, tüm glikozaminoglikanların değişik derecelerde zincir depolimerizasyonuna ve modifikasyonuna uğradığı rapor edilmiştir (179,181).

Periodontal hastalıklar sırasındaki lokal ROT üretiminin büyük bir kısmının nötrofiller ve monositler tarafından gerçekleştirildiği bilinmektedir. Çalışmalar, dişeti bağ dokusundaki fibroblastlar, osteoklastlar ve dişeti epitel hücrelerinin lokal ROT üretimine katkıda bulunduğunu göstermektedir (158,178,180). Osteoklastların rezorbe olan kemik yüzeyine komşu girintili kısımlarda ROT ürettiği ve böylece ROT'un kemik rezorpsiyonunda direkt rol oynadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (179,184). Bununla birlikte, ROT'un kemik matriksini doğrudan yıkmak yerine osteoklastları aktive ederek rezorpsiyon sürecinde rol aldığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (181,186,187).

Malondialdehit (MDA), ROT'a bağlı olarak meydana gelen yağ dokusu hasarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan LPO sonuç ürünüdür (180). Periodontitisli bireylerin serum, DOS, tükürük, dişeti dokusu ve periapikal doku örneklerindeki MDA düzeyinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı çalışmalarda lokal ve sistemik MDA düzeylerinde artış olduğu ve bu artışın periodontal yıkım şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur (170,186). ROT; LPO'nun zincirinde yağ asitlerine, lipit peroksitlerinin primer ürünlerine ve sekonder metabolitlerine dönüşümünden sorumludur. Lipit peroksitlerin kontrolsüz üretimi, hücre bütünlüğüne ciddi hasar verebilecek düzeyde OS ile sonuçlanır (181). Enflamatuvar alanlarda LPO ürünlerinin aşırı üretimi nedeniyle antioksidan savunma sistemindeki bozukluğun, periodontitis hastalarındaki OS'nin artması ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (186,187).

1.3.8. Antioksidan Savunma Sistemi

ROT'un yarılanma ömürleri kısadır fakat başlattıkları serbest radikal zincir reaksiyonları ile uzun süreli doku hasarına neden olmaktadır. Dolayısı ile serbest radikallerin tetiklediği oksidatif hasara karşı vücutta birtakım savunma mekanizmaları harekete geçer. Bu mekanizmalar; önleyici mekanizmalar, tamir

mekanizmaları, fiziksel savunmalar ve antioksidan savunmalar olarak sıralanabilir ([157,161,164](#)).

Serbest radikallerin etkisini ortadan kaldırmak amacıyla vücutta en aktif olarak çalışan mekanizmalardan bir tanesi "antioksidan savunma sistemi"dir. Bu savunma mekanizması kısaca "antioksidanlar" olarak adlandırılır ([190](#)). İnsan vücudundaki antioksidan savunma sistemi oldukça kompleks bir sistemdir ve lipit, protein, DNA, karbonhidrat gibi hücrel bileşenlerin oksidasyonunu engellenmeye veya azaltılmaya çalışan karmaşık olaylar zinciri şeklindedir ([191](#)).

Antioksidanlar tüm vücut sıvıları ve dokularında bulunurlar ve endojen olarak oluşmuş serbest radikallere karşı koruma sağlarlar ([192](#)). Antioksidan fonksiyonlara sahip, biyolojik olarak önemli bileşikler; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), nitrik oksit sentaz (NOS), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), melatonin, ko-enzim Q- 10, vitamin C ve E, askorbik asit, α - tokoferol, β -karoten, ürik asit ve albümindir. Bu moleküller, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar şeklinde sınıflanabilir ([190-193](#)).

Antioksidan bileşiklerin etki şekli ve etkinlik düzeyi oldukça farklıdır. Antioksidanlar; ROT ve nitrijen türlerinin temizlenmesi, OS'la hasarlanmış dokuların tamiri, diğer antioksidanların onarımı/yenilenmesi ve metal şelasyonu gibi farklı etki şekillerinden birini veya birkaçını ortaya koyarlar ([194,195](#)). İdeal bir antioksidan, bilinen bu etki şekillerinden çoğunu yerine getirebilir. Biyolojik sistemlerde oksidanların yıkımı ve oluşumu arasındaki denge, hücre ve dokunun biyolojik bütünlüğünün sürdürülmesinde önemlidir ([196](#)).

Antioksidanların vücut üzerinde 4 etki mekanizmasından bahsedilmektedir:

- 1- Antioksidanların Toplayıcı Etkisi: Serbest oksijen radikallerini tutma veya daha zayıf bir moleküle çevirme işlemidir.
- 2- Antioksidanların Bastırıcı Etkisi: Radikale bir elektron vererek aktivitelerini azaltma veya radikali inaktive etme şeklindedir.

- 3- Antioksidanların Zincir Kırıcı Etkisi: Serbest radikalleri kırıp, zincirlerini bağlayarak fonksiyonlarını engellerler.
- 4- Antioksidanların Onarıcı Etkisi: Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın düzeltilmesidir ([197-199](#)).

Antioksidan savunma sistemleri; fonksiyonlarına göre, aktive oldukları bölgeye göre, çözünürlüklerine göre, korudukları yapıya göre, kaynaklarına göre ve yapısına göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir ([199-201](#)).

İnsan vücudundaki ROS türevli oluşan doku hasarını ve antioksidan kapasiteyi ölçmek için kullanılan altın standart bir metod yoktur. Bütün sistemler farklı ölçüm yöntemleri geliştirmiştir. Serbest radikaller ve diğer reaktif hücrelerin in vivo yaşam süresi çok kısadır ve direkt yöntemlerle ölçülmesi neredeyse imkansızdır ([202](#)). Oksidatif stres aktivitesini ölçmek için kullanılan biyomarkırlar; lipit peroksidasyonu, protein / aminoasit oksidasyonu, karbonhidrat hasarı, DNA hasarı, total oksidan kapasite (TOK) ölçümü ve total antioksidan kapasite (TAOK) ölçümü'dür ([203,204](#)).

1.3.9. Total Oksidan Kapasite (TOK)

ROT, metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilerek organizmada zararlı oksidatif hasar meydana getirirler. ROT; enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidatif mekanizmalarla uzaklaştırılırlar ([192](#)). Belli durumlarda, oksidanlardaki artış ve antioksidanlardaki azalma önlenemez ve oksidatif/antioksidatif denge oksidatif durum yönünde artış gösterir ([205](#)). Oksidan moleküller, endojen olarak organizmada üretildiği gibi dış çevreden de alınabilir. Elektron transport zinciri ve oksidaz enzimlerin bazıları temel endojen ROT kaynaklarını oluştururlar ([194](#)). Farklı oksidan türlerin serum ve plazma konsantrasyonlarını ayrı ayrı ölçmek pratik değildir. Bunun yerine total oksidan durum, total peroksit, serum oksidasyon aktivitesi ve reaktif oksijen metabolitleri olarak da isimlendirilen total oksidatif stres ölçümü sıklıkla kullanılmaktadır ([205,206](#)).

Yapılan pek çok çalışmada kronik periodontitisli bireylerde serum, tükürük ve DOS'ta total oksidan düzeylerinin kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere

kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir ([192,205,207,208](#)). Bu çalışmalar periodontal inflamasyonda ortaya çıkan serbest radikallerin, doku yıkımına yardımcı olan önemli moleküller olduğu fikrini desteklemektedir ([206,208](#)).

1.3.10. Total Antioksidan Kapasite (TAOK)

Hücrelerde, hücre membranlarında ve ekstrasellüler sıvılardaki antioksidanların, aşırı ve uygun olmayan ROT üretimini nötralize etmek için arttığı bilinmektedir ([209](#)). Kronik enflamasyon, sigara, zayıf antioksidan veya pro-oksidandan yüksek beslenme gibi oksidan durumlara karşı redoks dengesini düzenlerken, bu antioksidanların vücudun her bölgesine taşınmasında kan önemli bir rol üstlenmektedir ([201,210](#)). Bu nedenle plazmadaki antioksidan durum, farklı bileşiklerin ve sistemik metabolik ilişkilerin etkileşimi sonucu meydana gelir. Antioksidanlar arasındaki bu etkileşim sonucu, bileşenlerin ROT'a karşı tek başına yaptıkları koruyucu etkinin toplamından daha fazla bir antioksidan etki oluşmaktadır ([199,211](#)). Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek seviyelerinin ölçümünden daha değerli bilgiler verir. Total antioksidan kapasite, incelenen tüm biyolojik örneklerdeki henüz tam keşfedilmemiş antioksidanlar da dahil olmak üzere, antioksidanların total etkisini yansıtan bir parametredir ([207](#)). Ayrıca antioksidanlar arasındaki sinerjistik veya antogonistik etkileşimleri de yansıtabilmektedir ([194,207](#)). Güncel ve güvenilir olmasının yanı sıra, farklı antioksidanların serum ve plazma konsantrasyonlarının ölçümünün zaman alıcı, pahalı ve karmaşık teknikler gerektirmesi nedeniyle toplam antioksidan değeri veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır ([196,212](#)).

1.3.11. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total oksidan kapasitenin, total antioksidan kapasiteye bölünmesiyle yüzde olarak elde edilen oransal bir indekstir. OSİ'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığına bir göstergesidir ([192](#)).

$$\text{Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)} = \frac{\text{Total Oksidan Kapasite (TOK)}}{\text{Total Antioksidan Kapasite (TAOK)}} \times 100$$

Serbest radikallerin oluşma hızı ile ortadan kaldırılma hızı bir denge içerindedir. Bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır (208). Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bazı durumlarda oksidanlardaki artış ve antioksidanlardaki düşüş kontrol edilemez ve oksidatif denge bozularak OS ortaya çıkar (207). OS; serbest radikal oluşum hızı ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermektedir. Sonuçta da doku hasarı oluşmaktadır. Farklı bir deyişle; antioksidan ve oksidanlar arasındaki denge, oksidanlar lehine ise bu durum oksidatif stress olarak isimlendirilmektedir (194,210). Obezitede ve kronik enflamatuvar bir hastalık olan kronik periodontitiste de OSİ'nin arttığı yapılan çalışmalarla da gösterilmiştir (194,196,206,212).

1.3.12. TOK ve TAOK'un Periodontal Hastalık Patogenezindeki Rolü

Tükürük, DOS ve plazma antioksidan konsantrasyonlarının kronik periodontitisli bireylerde anlamlı düzeyde daha düşük olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (194,197,199). Bu durumun, periodontopatojen bakterilere karşı gelişen konak cevabının indüklendiği düşük düzeyli sistemik enflamasyona bağlı olabileceği öne sürülmektedir (194,203). Periodontitis varlığında serum antioksidan düzeyleri değerlendirildiğinde, hastalığın şiddetindeki artışla serumdaki C vitamini, bilirubin ve total antioksidan kapasite düzeyleri arasında zıt bir ilişki olduğu bildirilmiştir (196). Yapılan bir diğer çalışmada da serumdaki antioksidan konsantrasyonlarındaki artışın, periodontitis riskini göreceli olarak azalttığı ileri sürülmüştür (212).

Yapılan çalışmalarda, cerrahi olmayan periodontal tedavinin, TOK ve okside LDL seviyelerini düşürdüğü ve TAOK'u arttırarak dolaşımdaki oksidatif strese azalma sağladığı gösterilmiştir (206,209). Şiddetli kronik periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavinin hemen ardından tükürük total antioksidan kapasitesinde önemli bir artma meydana geldiği rapor edilmiştir (212).

Kısacası; periodontitis hastalarda oksidatif durumdaki artış ve antioksidan kapasitedeki azalma, yüksek yağlı beslenme ile de şiddetlenebilen ve pek çok

sistemik hastalığın oluşmasına da zemin hazırlayan biyolojik bir durumdur ([203,212](#)). Diğer taraftan yapılan çalışmalarda, periodontal olarak sağlıklı bireylerde obezite, insülin direnci, ateroskleroz, romatoid artrit gibi herhangi bir sistemik durum ya da hastalık varlığının, periodontal dokularda antioksidan kapasitenin azalmasına ve oksidatif hasara neden olarak bakteriyel saldırılara karşı konak dokularının immün cevabını azalmasına neden olabileceği belirtilmektedir ([203,208,209](#)).

1.4. PERİODONTAL HASTALIK TEŞHİSİNDE DİAGNOSTİK SIVI OLARAK TÜKÜRÜK

Periodontal hastalığın aktif fazının teşhis edilebilmesi ve periodontal hastalık için riskli hasta gruplarının belirlenebilmesi için klinik araştırmalar büyük önem taşımaktadır. Genel olarak hastalığın şiddetini değerlendirmede sondlama derinliği, ataşman seviyesi, sondlamada kanama, plak indeksi ve alveoler kemik kaybı ölçümünü içeren klinik parametreler kullanılmaktadır ([213,214](#)). Klinik ve radyolojik muayene periodontal hastalığın değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Fakat klinik muayenenin zaman alması, ölçümlerde standardizasyon sağlanmasının zor olması ve genellikle hastalar tarafından tolere edilememesi dezavantajlarıdır. Bu dezavantajların yanı sıra radyografik değerlendirmenin de her hastadan alınması zor ve masraflıdır ([214](#)). Klinik ve radyografik ölçümler periodontal hastalığın şiddeti hakkında genel bir bilgi sağlar fakat hastalığın aktivitesinin ölçümünde yeterli değildir. Uzun yıllardan beri pek çok çalışma tükürüğün kullanılmasının periodontal hastalık için risk taşıyan bireylerin belirlenmesinde ve periodontal hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde oldukça faydalı bir biomarkır olabileceğini göstermiştir ([213-215](#)). Tükürük, elde edilmesinin kolay olması, miktarının yeterli olması toplanması için invaziv bir yöntem gerektirmemesi ve acıkıcı bir madde olması nedeniyle periodontal hastalıklar için spesifik diagnostik bir test numunesi olarak kullanılmaktadır ([214](#)).

Tükürük oral mukozayı yıkayan, kayganlaştıran ve oral kavitenin sağlığı için önemli ve gerekli bir salgıdır. İçeriğindeki maddeler sayesinde periodontal hastalığın oluşmasında veya periodontal sağlığın korunmasında rol oynar ([216](#)). Tükürük içeriğini tükürüğün akış hızı etkiler. Akış hızının artması protein, sodyum, klorid ve

bikarbonat seviyelerini artırırken; magnezyum ve fosfat seviyelerini düşürür. Tükürüğün akış hızı paratroidizm, diş çıkarma, gastrik salgılamının artması, mental reterdasyon, familyal otonomik disfonksiyon, Parkinson, gebelik, oral kanserler, civa zehirlenmeleri, stomatitler, alkolizm, motor nöron hastalığı gibi durumlarda artar (214-216). Tükürük bezlerinin konjenital olarak gelişmemesi, radyoterapi, kemoterapi, AIDS, Sjögren sendromu, oral solunum ve sigara kullanımı ağız kuruluşuna neden olabilir. Bazı ilaçlar da (antihistaminikler, antidepresanlar, antihipertansifler ve dekonjestanlar vb.) ağız kuruluşuna neden olabilmektedir (216- 218). Ayrıca yiyeceklerin cinsi, kıvamı, iştah derecesi, zaman dilimi, psikolojik bozukluklar, iklim, çiğneme süresi gibi faktörler de tükürük miktarını değiştirebilen faktörlerdir (217,218). Tükürük temizleme, remineralizasyon, gıdaların yutmaya hazırlanması, tat alma, konuşma, tamponlama gibi fonksiyonlara sahiptir (Tablo 1.3) (213,214).

Tablo 1.3. Tükürüğün Oral Sert Ve Yumuşak Dokular Üzerine Etkileri (214,215)

TÜKÜRÜĞÜN ORAL SERT VE YUMUŞAK DOKULAR ÜZERİNE ETKİLERİ	
Kayganlaştırma	Musin, prolin, su
Antimikrobiyal	Lizozim, laktoferrin, laktoperoksidaz, musin, sitatin, histatin, sekretuar IgA, tiosiyanat, hipotiyosiyanat, peroksidaz
Tamponlama	Su
Lavaj- temizlik	Bikarbonat ve fosfat iyonları, üre, protein
Tamponlama	Kalsiyum, fosfat, anyonik prolinden zengin protein
Remineralizasyon	Su, musin
Gıdanın hazırlanması	Amilaz, lipaz, ribonükleaz, proteaz
Sindirim	Su, musin
Konuşma	Su, gustin

Tükürük bezleri, büyük ve küçük; salgı sistemlerine göre basit ve karma, salgıların yapısına göre seröz, müköz ve karışık olarak çeşitli şekillerde sınıflandırılır (219). Seröz bezler ince, enzimden zengin, sulu salgı; müköz bezler ise visköz, yapışkan bir salgı üretmektedirler. Karışık bezler, müközden seröze değişen

hücrelerin oranına bağlı olarak inceden kalına değişen kıvamda tükürük üretirler ([216,220](#)). Büyük tükürük bezleri; parotis, submandibular ve sublingal bezlerdir. Uyarılmamış tükürük akışı sekresyonunun % 20'si parotis, % 65'i submandibular, %7-8'i sublingual ve % 7-8'i minör tükürük bezlerinden gerçekleşmektedir. Parotis bezi seröz salgı üretip; salgısını Stenon kanalı ile ağız içine boşaltır. Submandibular bezler hem seröz hem de müköz salgı üretirler. Salgısı parotis bezinden daha visközdür, Wharton kanalı ile ağız içine açılır. Sublingual bezin salgısı submandibular bezin salgısından daha koyu olup, bu salgı "Rivinus kanalları" olarak isimlendirilen 8-10 kanal aracılığı ile ağız boşluğuna akar ([213,221](#)). Küçük tükürük bezleri ise tükürüğün %10'unu üretirler. Küçük tükürük bezleri sert damağın anterior kısmı ve dişeti dokusu hariç ağız mukozasının her yerinde bulunurlar, müköz ve immünglobülinden zengin tükürük üretirler. Tükürük bezleri otonom sinir sisteminin kontrolü altında olup, tükürük salgısı hem sempatik hem de parasempatik sistemin etkisi sonucu oluşmaktadır ([214,221](#)).

Tükürük % 90 su ve % 1 oranında organik ve inorganik maddelerden oluşur. Salgılanmadan önce hafif asidiktir, bezden salgılandıktan sonra CO₂ kaybına bağlı olarak hafifçe bazikleşmeye başlar. Salgılanma hızı arttıkça CO₂ kaybı ve bikarbonat yoğunluğunun artması ile tükürük daha da bazikleşir, pH'sı 7,8'e yükselir ([213,222,223](#)). Tükürükte, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, bikarbonat ve fosfat gibi çeşitli elektrolitlerle birlikte, immünoglobulinler, proteinler, enzimler ve müsinin yanısıra, üre ve amonyak gibi nitrojenöz atık ürünler de bulunmaktadır ([214,219,220](#)). Tükürük uyarılarak ya da uyarılmadan toplanabilmektedir. Günlük total tükürük miktarı 1000-1500 ml'dir. Tükürük akış oranında büyük ölçüde bireysel farklılıklar vardır. Uyarılmamış tükürük akış hızı gün içerisinde yaklaşık olarak 0,1 ml/dk'dır. Sabah saatlerinde ise bu oran ortalama 0,3 ml/dk'dır. Uykuda ise neredeyse hiç yoktur. Uyarılmış tükürükte kabul edilen standart akış hızı minimum 0,2 ml/dk. olmakla birlikte maksimum akış oranı 7 ml/dk'dır. Stimüle tükürüğün, günlük tükürük üretiminin % 80-90'ını oluşturduğu rapor edilmiştir ([213,216,221](#)). Tükürük renksiz, kokusuz, tatsız, hafif bulanık ve az kıvamlı olup özellikleri Tablo 1.4'teki gibidir ([213,214](#)). Tam tükürük oral sıvıların tümünün karışımından oluşur. Bu karışımda; major, minör tükürük bezi sekresyonları,

DOS'dan orijin alan sıvıların karışımı, bronşiyal sekresyon, kan hücreleri, bakteriler ve bakteri ürünleri, virüsler, mantarlar, desquame olmuş epitelyal hücreler ve besin artıkları mevcuttur (Tablo 1.5) (214,223).

Tablo 1.4. Tükürüğün Özellikleri (213,214)

TÜKÜRÜĞÜN ÖZELLİKLERİ	
ÖZGÜL AĞIRLIK	1.002- 1.008
PH	5.75-7.05
DONMA NOKTASI	-0.2-0.4 °C
GÜNLÜK ÜRETİM	1000-1500 ml
SU	994 g/l
ORGANİK MADDELER	2-5 g/l
İNORGANİK MADDELER	2 g/l
OSMOLİTE	50-300 Osm/L

Tablo 1.5. Tükürük Bileşenleri (214,223)

TÜKÜRÜK BİLEŞENLERİ	
Tükürük Bezleri	<ul style="list-style-type: none">• Su• Proteinler• Elektrolitler• Organik moleküller
Kan	<ul style="list-style-type: none">• İntraoral kanama ürünleri• DOS• Serum ve hücreler
Mikrobiyal Komponent	<ul style="list-style-type: none">• Oral bakteriler• Virüsler• Mantarlar
Dış Faktörler	<ul style="list-style-type: none">• Yiyecek• Diş macunu• Ağız gargarası
Ek Sıvılar	<ul style="list-style-type: none">• Bronşiyal• Nazal
Sıralı Hücreler	<ul style="list-style-type: none">• Epitelyal keratinler• Desquame epitel hücreleri

Tükürük akışı azaldığında 2 hafta içerisinde oral mikroflora gram (-) türler yönünde değişmeye başlar ve takibinde solunum yoluna yayılarak pulmoner hastalıklara neden olabilir (224). Bu, tükürüğün genel sağlık üzerindeki rolünü gösteren önemli bir örnektir. Periodontal patolojideki rolünde ise tükürük plak başlangıcı, plağın maturasyonu ve metabolizması üzerinde büyük bir etki göstermektedir (225). Tükürük akışı ve içeriği, diştaşı ve periodontal hastalık oluşumunu etkilemektedir. Tükürük bezlerinin çıkarıldığı hayvan çalışmalarında çürük ve periodontal hastalık insidansının arttığı ve yara iyileşmesinin geciktiği gösterilmiştir (226). İnsanlarda da, tükürük bezi sekresyonundaki azalmanın sonucu olarak, inflamatuvar gingival hastalıklar ve servikal ya da sement çürüğünde artış olduğu gösterilmiştir (227).

Tükürük, periodontal hastalık sürecinde ortaya çıkan pek çok biyomarkırı ve mikrobiyal değişimleri ölçmek için kullanılacak doğal bir biyolojik sıvıdır (214). Periodontal hastalığın başlangıcı ve şiddeti ile ilgili riskin belirlenmesinde ve hastalık seyrinin tespitinde tükürük bileşenlerinin analizi anlamlı sonuçlar vermektedir. Tükürük belirteçleri ve periodontal hastalığın klinik özellikleri arasındaki ilişki; enflamasyon, kollojen yıkımı ve kemik turnoveri gibi farklı durumların değerlendirilmesiyle açığa kavuşturulabilir (227,228). DOS ve subgingival plak kaynaklı faktörler, total tükürükte daha fazla bulunur. Bu nedenle total tükürüğün analizi periodontal hastalıkların incelenmesi açısından daha önemlidir. Yine tükürük antioksidanları açısından da total tükürük; DOS, immün hücreler ve doku metabolitleri içerdiği için periodontal hastalıklarla daha fazla ilişkilidir (226,228). Tükürük antioksidanları için, dolaşımdan pasif difüzyon ile geçmesinden ziyade, aktif bir sekresyon sisteminin mevcut olduğu düşünülebilir. Uyarılmış tükürük, daha düşük konsantrasyonlarda antioksidan içermesine rağmen, akış hızı göz önünde bulundurulduğunda antioksidan kapasitesi uyarılmamış tükürükten daha yüksektir. Bununla birlikte, uyarılmamış bir akış esas intraoral durumu içerir ve tükürük antioksidan bileşenlerinin daha doğru analizine olanak verir (220,221). Stimülasyon, periodontal cepten dişeti oluğu sıvısı çıkışını artırarak tükürükteki antioksidan konsantrasyonunun yükselmesine neden olabilir (229). Yapılan bir çalışmada periodontal hastalığa sahip bireylerden alınan uyarılmamış tükürükte, sağlıklı bireylere oranla antioksidan üretiminin anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir (230). Literatürler, sağlıklı bireylere göre periodontitisli bireylerde tükürük enzim konsantrasyonlarının da daha yüksek olduğunu desteklemektedir (229-231). Çalışmalar, konak cevabındaki tükürük

biyomarkırları ve periodontal hastalıktaki patojenler arasında ilişki olduğunu göstermiştir ([224,228,231](#)).

Günümüzde tükürükteki doku yıkım bileşenlerinin incelenmesiyle; periodontal hastalığın tanısı ve prognozuyla ilgili daha detaylı bilgilere ulaşılabilmektedir. Periodontal hastalık teşhisinde tükürük; doku hücreleri, hormonlar, bakteri ve bakteri ürünleri, buharlaşan bileşikler, iyonlar, doku kaynaklı proteinler ve doku yıkım ürünü olan çeşitli moleküllerin araştırılmasında kullanılmaktadır ([213,214,217](#)).

Bu bilgiler ışığı altında çalışmamızda obez olan ve obez olmayan bireylerde periodontal inflamasyonda tükürükteki bazı adipokin ve oksidatif stres belirteçlerinin seviyelerinin araştırılarak değerlendirilmesi, bu belirteçlerin birbirleriyle ve bazı klinik parametrelerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda hipotezimiz; obez olan ve periodontitisli hastalarda tükürük adipokin ve oksidatif stres belirteçlerinin; obez olmayan ve sağlıklı hasta grubuna göre daha yüksek bulunacağı ve bu durumun da obez bireylerde periodontal hastalık şiddetinin artmasının altında yatan sebep olabileceğidir.

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

“Obez olan ve olmayan periodontitisli hastalarda tükürük adipokin ve oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirilmesi” başlıklı tez konusu Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 16 Ocak 2018 tarih ve 2018/1 numaralı toplantısında tez konusu olarak onaylanmıştır.

Çalışmamıza Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran toplam 78 birey dahil edilmiştir. Çalışmamıza obez olan ve periodontal yönden sağlıklı 20 birey (Grup I), obez olan ve periodontitisli 18 birey (Grup II), obez olmayan ve periodontal yönden sağlıklı 20 birey (Grup III) ve obez olmayan ve periodontitisli 20 birey (Grup IV) dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin, sigara kullanmamalarına, sistemik olarak sağlıklı olmalarına, son 6 ay içerisinde herhangi bir antibiyotik ve antiinflamatuvar ilaç kullanmamış ve herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olmalarına dikkat edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara araştırmanın amacı ve içeriği anlatılmış ve gönüllü olarak çalışmaya katıldıklarına dair bilgilendirilmiş onay formu imzalatılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan obez hasta popülasyonu için seçilen sağlıklı ve periodontitisli gruptaki (Grup I ve Grup II) hastaların VKİ değerlerinin ≥ 30 olmasına, bel çevresi genişliğinin erkekler için >94 cm, kadın hastalar içinse >80 cm olmasına, obez olmayan hasta popülasyonu için seçilen sağlıklı ve periodontitisli gruptaki (Grup III ve Grup IV) hastaların da VKİ değerlerinin ≤ 30 olmasına, bel çevresi genişliğinin erkekler için <94 cm, kadın hastalar içinse <80 cm olmasına dikkat edildi.

Çalışmaya katılan tüm bireylerden öncelikle tüm ağız klinik parametrelerin ölçümleri kaydedilmiş ve bir gün sonraki randevularında biyokimyasal değerlendirme için tükürük örnekleri toplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarında 3. molar dişler hariç tutularak, aynı dişte olmamak kaydıyla en az beş interproksimal bölgede 5mm. ve üzeri cep derinliği ve 3mm. ve üzeri klinik ataşman kaybının bulunması tanı kriteri olarak

kabul edilmiştir. Tanı kriteri olarak AAP'nin 1999 sınıflamasına göre klinik ve radyografik olarak kronik periodontitis tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen sağlıklı gruplarda ise, tüm ağızda diş yüzeylerinde ölçülen sondlama cep derinliğinin 3mm ve altı ve sondlamada kanama indeksinin %20'nin altında olması tanı kriteri olarak kabul edilmiştir.

2.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışmaya dahil edilen bireylerde çalışma sonuçlarını etkilememesi ve standardizasyon açısından aşağıdaki özelliklere uygun hasta seçimi yapılmıştır:

1. Bireylerin sigara ve alkol kullanmaması,
2. Bireylerin herhangi bir sistemik hastalığının bulunmaması,
3. Hastaların son 6 aylık dönemde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olması,
4. Hastaların son 6 aylık dönem içerisinde herhangi bir antibiyotik, antiinflamatuvar, antioksidan veya kortikosteroid tedavisi görmemiş olması,
5. Kadın hastaların hamilelik ve laktasyon döneminde olmaması,
6. Tüm bireylerin iyi bir kooperasyona sahip olması,
7. Tüm bireylerin 18 yaşından büyük olması.

2.2. ARAŞTIRMANIN AŞAMALARI

- 1- Hasta ve kontrol gruplarının seçimi: Bu aşama tüm ağız klinik indeks kayıtları ve gerektiğinde radyografik değerlendirmelerden oluşmaktadır.
- 2- Hastalardan tükürük örneklerinin toplanması ve uygun koşullarda muhafaza edilmesi.

- 3- Biyokimyasal değerlendirmelerin yapılması (Leptin ve Visfatin için ELISA yöntemi, Nitrik Oksit için Griess yöntemi, Total Oksidan Kapasite ve Total Antioksidan Kapasite Ölçümleri)
- 4- Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi ve yorumlanması.

2.3. PERİODONTAL DEğERLENDİRME (KLİNİK ÖLÇÜMLER)

Sistemik olarak sağlıklı 78 bireyin periodontal durumun tespit edilebilmesi için Williams (Hu-Friedy®, Japonya) sondu kullanılarak aşağıdaki klinik indeksler ve ölçümler yapılmıştır:

- Plak indeksi (Silness ve Løe)
- Gingival indeks (Løe-Silness)
- Sondalama cep derinliği (SCD)
- Klinik ataşman seviyesi (KAS)
- Sondlamada kanama indeksi (BOP)

2.3.1. Plak İndeksi (PI)

Silness ve Løe'nün ([232](#)) plak indeksi skorlarına göre indekste skorlanma şu şekildedir:

Skor 0: Diş yüzeyinin dişeti bölgesinde hiç bakteri plağı yok,

Skor 1: Diş yüzeyinde bakteri plağı görülmemekte fakat sondlama işleminden sonra sondun ucunda bakteri plağı izlenmekte,

Skor 2: Dişeti bölgesi ince ve orta düzeyde bakteri plağı gözle görülebilir bir şekilde kaplı,

Skor 3: Fazla miktarda yumuşak birikinti vardır, dişeti oluğu ve interdental bölge plak ile kaplıdır.

2.3.2. Gingival İndeks (GI)

Löe ve Silness'in (233) gingival indeks skorlarına göre indekste skorlandırma şu şekildedir:

Skor 0: Sağlıklı dişeti

Skor 1: Hafif enflamasyon, renkte hafif değişiklik, ödem ve parlaklık, sondlama esnasında kanama yok

Skor 2: Orta derecede enflamasyon: kızarıklık, ödem, kanama, sondlama esnasında kanama.

Skor 3: Şiddetli enflamasyon; belirgin kırmızılık ve ödem, ülser, spontan kanamaya eğilim.

2.3.3. Sondlama Cep Derinliği (SCD)

Sondlama cep derinliği orta düzeyde bir sondalama kuvveti uygulandığında dişeti kenarı ile periodontal sondun ucu arasındaki mesafe olarak ölçülmüştür. Serbest dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçülerek kaydedilmiştir. Pseudo cep olmamasına, ölçüm esnasında periodontal sondun dişin uzun aksına paralel olmasına ve aşırı kuvvet uygulanmamasına dikkat edilmiştir.

2.3.4. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)

Klinik ataşman seviyesi orta düzeyde bir sondalama kuvveti uygulandığında periodontal sondun ucu ile mine-sement sınırı arasındaki mesafe olarak ölçülmüştür. Mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçülerek kaydedilmiştir. Tüm klinik ölçümler, her dişin mesio-bukkal, disto-bukkal, mid-fasiyal, mesiolingual, disto-lingual ve mid-lingual yüzeylerinden gerçekleştirilmiştir.

2.3.5. Sondlamada Kanama İndeksi (BOP)

Bireylerin tüm dişlerinin dört yüzeyinde, periodontal cepteki enflamasyon durumuyla ilgili bilgi vermesi amacıyla periodontal cebin sondlanması takiben 10-15 saniye içinde oluşan kanamaya göre “var” ya da “yok” olacak şekilde kaydedildi.

2.3.6. Periodontal Değerlendirme (Radyografik Ölçümler)

Obez olan ve olmayan periodontitisli hastalardan alveoler kemiği değerlendirmek amacıyla panoramik radyografi (68 kvp, 8 Ma, ışın ekspoz süresi 9 sn) alınmıştır. Periodontal olarak sağlıklı bir ağızda alveoler kemik kreti yaklaşık olarak mine-sement sınırının 1.5-2 mm apikalindedir. Radyografide alveoler kemik yıkımının varlığı ve şekli, patolojik durumların tespiti ve dişlerin durumları değerlendirilmiştir.

2.4. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME İÇİN TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen her bireyden ortalama 5 ml uyarılmamış tükürük boş bir cam test tüpünde biriktirilmiş ve pipetler yardımıyla eppendorf tüplerine aktarılmıştır. Bireylerden tükürük toplanmasından önce son 1 saat içerisinde dişlerini fırçalamamaları ve herhangi bir şey yiyip içmemeleri istenmiştir. Örnekler sabah 08:30-09:30 saatleri arasında toplanmıştır. Bireylerden başlarını öne eğik pozisyonda tutarak ağızlarının açık vaziyette olması ve test tüpüne tükürük drenajının pasif olarak sağlanması istenmiştir. Alınan tükürük örnekleri biyokimya laboratuvarında işlem görene kadar -80 °C’de muhafaza edilmiştir.

2.5. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

2.5.1. Tükürük Örneklerinin Laboratuvar Çalışması

Çalışmamızda kullandığımız tükürüğün ELISA kiti laboratuvar çalışmaları Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda

gerçekleştirilmiştir. Tükürük örnekleri çözdürüldükten sonra 6000 rpm (1700 G) de 10 dakika santrifüj edilmiştir.

2.6. ELİSA TESTLERİ VE DİĞER ANALİZLER

2.6.1. Leptin için ELISA Protokolü

Tükürükteki Leptin düzeyleri, ticari Leptin ELISA kiti (Human Leptin Elisa kit: DRG Products® Germany) kullanılarak “Sandwich ELISA” yöntemiyle belirlendi. Analizde kullanılan çözeltiler, kitte bildirilen prosedüre uygun olarak hazırlandı. Standartların hazırlanması amacıyla kit içerisindeki stok standart, üreticinin direktiflerine uygun olarak dilüe edildi. Plak üzerindeki yerleri daha önceden belirlenmiş olan kuyucuklara 40 µl tükürük örneği, 10 µl leptin antikoru ve 50 µl HRP eklendi ve plağın üzeri kapatılarak 2 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. Kuyucuklardaki solüsyonlar uzaklaştırıldıktan sonra yıkama tamponu ile beş defa yıkandı. Renk gelişimi için 50 µl kromojen solüsyonu A ve B sırasıyla eklendi. Nazıkçe sallandı ve oda sıcaklığında önce 30 dk ve sonrasında 10 dk inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Mikrotitrasyon plağı 450 nm'lik plak optik okuyucusunda okunarak abzorbans ölçümleri yapıldı. Standart değerlerin optik okuma sonunda elde edilen verilerine göre standart eğri oluşturuldu. Örneklere ait değerler leptin konsantrasyonunu yansıtabilecek şekilde standart grafik yardımı ile hesaplandı.

2.6.2. Visfatin için ELISA Protokolü

Tükürükteki Visfatin düzeyleri, ticari Visfatin ELISA kiti (Human Visfatin Elisa kit: Elabscience® China) kullanılarak “Sandwich ELISA” yöntemiyle belirlendi. Analizde kullanılan çözeltiler, kitte bildirilen prosedüre uygun olarak hazırlandı. Standartların hazırlanması amacıyla kit içerisindeki stok standart, üreticinin direktiflerine uygun olarak dilüe edildi. Plak üzerindeki yerleri daha önceden belirlenmiş olan kuyucuklara 40µl tükürük örneği, 10 µl visfatin antikoru ve 50µl HRP solüsyonu eklendi ve plağın üzeri kapatılarak 1,5 saat 37°C'de inkübe edildi. Kuyucuklardaki solüsyonlar uzaklaştırıldıktan sonra yıkama tamponu ile beş

defa yıkandı. Renk gelişimi için 50 µl kromojen solüsyonu A ve B sırasıyla eklendi. Nazıkçe sallandı ve 37°C'de önce 30 sonra 15 dk. inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Mikrotitrasyon plağı 450 nm'lik plak optik okuyucusunda okunarak abzorban ölçümleri yapıldı. Standart değerlerin optik okuma sonunda elde edilen verilerine göre standart eğri oluşturuldu. Örneklere ait değerler visfatin konsantrasyonunu yansıtabilecek şekilde standart grafik yardımı ile hesaplandı.

2.6.3. Nitrik Oksit İçin Griess Protokolü

Tükürükte NO tayininde diazotizasyon yöntemi kullanıldı. Bu yöntemle göre nitrit/nitrat ve sülfonamidin asit ortamda N-etilendiamin ile reaksiyon vererek pembe renkli kompleks oluşturması ve bunun 540 nm dalga boyunda spektrofotometrede absorbansının ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Bu reaksiyon Griess reaksiyonu olarak adlandırılır ve sadece nitrit ile reaksiyon verir. NO oksidasyon ürünleri olan nitrit ve nitrat ise karışım halinde bulunur, bu yüzden reaksiyon ortamına nitrat redüktaz ilave edilerek nitrat, nitrite dönüştürülür. Çalışma için, NADPH çözeltisi, FAD çözeltisi, Nitrat redüktaz çözeltisi, Sülfonamid çözeltisi, N-etilendiamin çözeltisi, Griess reaktifi, Ph 7.5 Fosfat tamponu ve nitrat standartları Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya AD.'nin imkanları ile hazırlandı. Optimum ölçüm şekli olarak 3ml'lik polipropilen tüplere 18 µl tükürük eklendi, üzerine 132 µl distile su, 60 µl fosfat tamponu, 30 µl NADPH çözeltisi, 30 µl FAD çözeltisi ve 30 µl nitrat redüktaz ilave edildi. Oda ısısında ve karanlıkta 1 saat inkübe edildi. Sonra üzerlerine taze hazırlanmış 600 µl Griess reaktifi ilave edilip oda ısısında 10 dk daha inkübe edildi. Her örnek için iki ölçüm yapılarak ortalaması kullanıldı. Aynı şartlarda 18 µl tükürük yerine fosfat tamponu ilave edilerek kör olarak kullanıldı. Oluşan pembe rengin absorbansı 540 nm'de köre karşı spektrofotometrede ölçüldü. Yine tükürük yerine 18 µl standart kullanılarak kalibrasyon eğrisi hazırlamada kullanıldı.

2.6.4. Total Oksidan Kapasite Ölçümü

Tükürük örneklerinde TOK düzeylerinin belirlenmesi için kolorimetrik ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi. TOK ölçüm kiti Total Oxidant Status Assay Kit (Rel Assay Diagnostics ®, Turkey) kullanıldı ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda ölçüm gerçekleştirildi. Ölçüm prensibi, biyolojik örnekte (serum ve tükürük) bulunan oksidan moleküllerin ferroz-dianisidine kompleksini ferrik forma yükseltmesi ve oluşan ferrik iyonlarının asit ortamda xylenol orange ile renkli bileşik oluşturması esasına dayanmaktadır. Spektrofotometrik yöntemle ölçülen bu renk yoğunluğu, biyolojik örnek içerisinde bulunan total oksidan molekül konsantrasyonu ile orantılıdır. TOK ölçüm metodu, 10 µM hidrojen peroksit ile kalibre edildi (ölçüm aralığı 0 - 300 µM) ve sonuçlar µmol H₂O₂ Eq/L olarak ifade edildi.

2.6.5. Total Antioksidan Kapasite Ölçümü

Tükürük örneklerinde TAOK ölçümü kolorimetrik ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Klinik örneklerde kantitatif TAOK ölçümü için ticari olarak mevcut Total Antioxidant Status Assay kit (Rel Assay Diagnostics ®, Turkey) kullanıldı ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda ölçüm gerçekleştirildi. Bu ölçüm metodu, klinik örnekte bulunan antioksidan moleküllerin kit içerisinde bulunan serbest radikal katyonlarla (2,2'-azino-bis[3-ethylbenzothiazoline-6- sulphonic acid], ABTS) karakteristik renk oluşturması esasına dayanmaktadır. Spektrofotometrik yöntemle ölçülen bu renk yoğunluğu, klinik örnek içerisinde bulunan total antioksidan molekül konsantrasyonu ile orantılıdır. TAOK ölçüm sonuçları, milimol Trolox eşdeğeri / Litre (mmol Trolox Eq/L) olarak ifade edildi.

2.6.6. OSİ'nin Hesaplanması

Total oksidan kapasite ölçümünde elde edilen verinin, total antioksidan kapasite ölçümünde elde edilen veriye bölünmesiyle % olarak hesaplandı.

$$\text{Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)} = \frac{\text{Total Oksidan Kapasite (TOK)}}{\text{Total Antioksidan Kapasite (TAOK)}} \times 100$$

2.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 20 (SPSS Inc, IL, USA) istatistik programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığının belirlenmesi amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Klinik ve biyokimyasal parametrelerin gruplararası farklılıkların değerlendirilmesinde Kruskal Wallis-H ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Kruskal Wallis-H Testinde anlamlı farklılıkların görülmesi durumunda Post-Hoc Çoklu Karşılaştırma Testi ile aralarında farklılık olan gruplar belirlendi. Tüm verilere ait ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler hesaplandı. Nominal değişkenlerin grupları arasındaki ilişkiler incelenirken Ki-Kare analizi uygulandı. 2x2 tablolarda gözelerdeki beklenen değerlerin yeterli hacime sahip olmaması durumunda Fisher's Exact Test kullanıldı. RxC tablolarda ise Monte Carlo Simülasyonu yardımıyla Pearson Ki-Kare analizi uygulandı. Biyokimyasal parametrelerin birbirleriyle ve klinik parametrelerle arasındaki ilişkinin belirlenmesinden Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

3. BULGULAR

1- Çalışmaya katılan 78 hastanın (44 erkek 34 kadın) gruplar içi dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Tablo 3.1). Obez periodontal olarak sağlıklı (Grup I) grupta 9 erkek 11 kadın hasta; obez periodontitisli (Grup II) grupta 10 erkek 8 kadın hasta; obez olmayan periodontal olarak sağlıklı (Grup III) grupta 12 erkek 8 kadın hasta; obez olmayan periodontitisli (Grup IV) grupta 13 erkek 7 kadın hasta mevcuttur. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 3.1. Çalışma Gruplarının Cinsiyete Göre Karşılaştırmaları

Cinsiyet		Grup										p
		Obez Sağlıklı		Obez Periodontitisli		Obez Olmayan Sağlıklı		Obez Olmayan Periodontitisli		Toplam		
		n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	
Kadın	Kadın	1	5	8	44,44	8	40	7	35	3	43	0,62
		1	5							4	,59	
	Erkek	9	45	10	55,56	12	60	13	65	4	56	
Toplam	Toplam	20	100	18	100	20	100	20	100	78	100	

2- **A)** Çalışmaya yaş ortalaması 40.53 ± 5.80 olan 44 erkek, yaş ortalaması 41.18 ± 6.22 olan 34 kadın dahil edilmiştir. Grup I'in yaş ortalamaları $36,75 \pm 4,58$, Grup II'nin yaş ortalaması $42,72 \pm 5,91$, Grup III'ün yaş ortalaması $37,75 \pm 3,31$, Grup IV'ün yaş ortalaması $46,20 \pm 4,40$ 'dir (Tablo 3.2, Şekil3.1).

Gruplar arasında yaş ortalaması açısından karşılaştırmada, Grup II'de yaş ortalamalarının Grup I de belirlenen ortalamalara göre, Grup IV de belirlenen ortalamaların ise Grup III de belirlenen ortalamalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı ($p<0,01$). Bununla birlikte Grup IV deki yaş ortalamasının Grup II yaş ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunurken ($p<0,01$), Grup I ile Grup III de yaş ortalaması değerlendirmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

B) Çalışmaya katılan tüm hastaların **bel çevresi** ortalaması $102,96 \pm 14,86$ 'dir.
Grup I'in bel çevresi ortalamaları $115,55 \pm 11,25$, Grup II'nin bel çevresi ortalaması



115,61 ± 6,98, Grup III'ün bel çevresi ortalaması 87,90 ± 5,37, Grup IV'ün bel çevresi ortalaması 94,05 ± 7,41'dir (Tablo 3.2, Şekil 3.1).

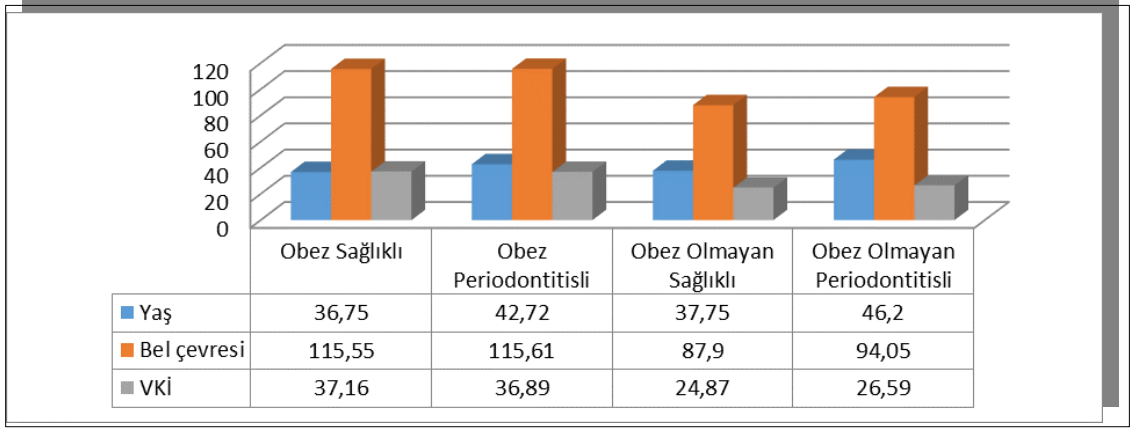
Gruplar arası bel çevresi ortalamalarının karşılaştırılmasında; Grup I ve Grup II arasında, Grup III ve Grup IV arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Bununla birlikte Grup I ve Grup II'nin bel çevresi değerlerinin Grup III ve Grup IV'deki ortalamalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0,01$).

C) Çalışmaya katılan tüm hastaların **VKİ** ortalaması 31,24 ± 6,328'dir. Grup I'in VKİ ortalamaları 37,16 ± 3,81, Grup II'nin VKİ ortalaması 36,89 ± 2,85, Grup III'ün VKİ ortalaması 24,87 ± 1,48, Grup IV'ün VKİ ortalaması 26,59 ± 2,37'dir (Tablo 3.2, Şekil 3.1).

Gruplar arası vücut kitle indeksi ortalamalarının karşılaştırılmasında, Grup I ve Grup II arasında, Grup III ve Grup IV arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Diğer yandan Grup I ve Grup II'in VKİ değeri ortalamalarının, Grup III ve Grup VI'e göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,01$).

Tablo 3.2. Yaş, Bel Çevresi ve VKİ Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırmaları

n=78		Sayı	Ortalama ± Standart sapma	Ortanca değer (min-max)	p
Yaş	Grup I	20	36,75 ± 4,58	37 (25_44)	<0,01 (1-2, 2-4, 3-4)
	Grup II	18	42,72 ± 5,91	41 (36_56)	
	Grup III	20	37,75 ± 3,31	38,5 (32_43)	
	Grup IV	20	46,2 ± 4,4	46 (39_55)	
	Toplam	78	40,81 ± 5,95	40 (25_56)	
Bel çevresi	Grup I	20	115,55 ± 11,25	110 (102_139)	<0,01 (1-3, 2-4)
	Grup II	18	115,61 ± 6,99	116 (97_126)	
	Grup III	20	87,9 ± 5,38	89,5 (77_95)	
	Grup IV	20	94,05 ± 7,42	94,5 (79_108)	
	Toplam	78	102,96 ± 14,86	101 (77_139)	
VKİ	Grup I	20	37,16 ± 3,81	36,52 (32,38_44,58)	<0,01 (1-3,2-4)
	Grup II	18	36,89 ± 2,86	37,15 (31,64_41,97)	
	Grup III	20	24,87 ± 1,48	24,73 (22,03_28,7)	
	Grup IV	20	26,59 ± 2,37	26,83 (21,36_29,86)	
	Toplam	78	31,24 ± 6,33	29,63 (21,36_44,58)	



Şekil 3.1. Gruplardaki Demografik Değerlerin Dağılım Grafiği



3- Gruplarda cinsiyete göre yaş ortalamalarının karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 3.3.'te verilmiştir.

Tablo 3.3. Çalışma Gruplarında Cinsiyete Göre Yaş Ortalamalarının Karşılaştırmaları

n=78		Cinsiyet				
		Sayı	Ortalama ± Standart sapma	Ortanca değer (min_max)	p	
Grup I	Yaş	Kadın	11	38,27 ± 3,82	37 (32_44)	0,182
		Erkek	9	34,89 ± 4,94	35 (25_40)	
		Toplam	20	36,75 ± 4,58	37 (25_44)	
Grup II	Yaş	Kadın	8	44,25 ± 7,09	43 (36_56)	0,422
		Erkek	10	41,5 ± 4,81	40,5 (37_54)	
		Toplam	18	42,72 ± 5,91	41 (36_56)	
Grup III	Yaş	Kadın	8	36,63 ± 3,93	35,5 (32_43)	0,26
		Erkek	12	38,5 ± 2,75	39,5 (33_42)	
		Toplam	20	37,75 ± 3,31	38,5 (32_43)	
Grup IV	Yaş	Kadın	7	47,29 ± 2,56	47 (44_52)	0,176
		Erkek	13	45,62 ± 5,12	45 (39_55)	
		Toplam	20	46,2 ± 4,4	46 (39_55)	
Toplam	Yaş	Kadın	34	41,15 ± 6,13	40,5 (32_56)	0,812
		Erkek	44	40,55 ± 5,87	40 (25_55)	
		Toplam	78	40,81 ± 5,95	40 (25_66)	

Çalışma gruplarında cinsiyete göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Diğer yandan tüm grupları birlikte değerlendirdiğimizde de cinsiyete göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



4- Çalışma grupları arasında periodontal klinik parametrelerin (PI, GI, SCD, KAS, BOP) istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 3.4'te ve Şekil 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.4. Çalışma Grupları arasında periodontal klinik parametrelerin (PI, GI, SCD, KAS, BOP) karşılaştırılması

	n=78	Grup			p
		Sayı	Ortalama ± Standart sapma	Ortanca değer (min_max)	
Plak indeksi	Grup I	20	1,21 ± 0,35	1,21 (0,71_1,92)	<0,01 (3-4, 1-2, 2-4)
	Grup II	18	2,41 ± 0,3	2,36 (2,01_2,93)	
	Grup III	20	0,97 ± 0,32	1,03 (0,24_1,38)	
	Grup IV	20	2,03 ± 0,23	2,02 (1,47_2,41)	
Gingival indeks	Grup I	20	1,13 ± 0,47	1,07 (0,21_1,98)	<0,01 (3-4, 1-2)
	Grup II	18	1,7 ± 0,23	1,73 (1,23_2,02)	
	Grup III	20	0,87 ± 0,61	0,86 (0,12_1,98)	
	Grup IV	20	1,67 ± 0,31	1,72 (1,03_2,11)	
Sondlama cep derinliği	Grup I	20	2,18 ± 0,33	2,14 (1,29_2,76)	<0,01 (3-4, 1-2, 2-4)
	Grup II	18	4,57 ± 0,93	4,85 (2,67_6,23)	
	Grup III	20	1,7 ± 0,48	1,71 (1,02_2,55)	
	Grup IV	20	3,71 ± 0,82	3,65 (2,05_4,96)	
Klinik ataşman seviyesi	Grup I	20	2,18 ± 0,33	2,14 (1,29_2,76)	<0,01 (3-4, 1-4, 1-2, 2-4)
	Grup II	18	6,76 ± 1,14	6,92 (4,43_8,34)	
	Grup III	20	1,7 ± 0,48	1,71 (1,02_2,55)	

	Grup IV	20	5,56 ± 0,84	5,58 (3,51_6, 54)	
Sondlama da kanama indeksi (%)	Grup I	20	11,31±2, 4	11,32 (6,93_15, 34)	<0,01 (3-4, 1-2, 2- 4)
	Grup II	18	69,68±5, 58	69,35 (59,36_79,2 1)	
	Grup III	20	8,86±2,4 9	8,3 (5,44_13, 73)	
	Grup IV	20	57,54±7, 5	58,57 (39,29_69,4 8)	



A) Plak indeksi (PI) değerlerinde çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmaktadır ($p < 0,05$). Grup II PI değeri ortalaması Grup I PI ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p < 0,01$). Grup I PI değeri ortalaması ile Grup III PI ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Grup II PI değeri ortalaması Grup IV PI ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p < 0,01$). Grup IV de ölçülen PI değeri ortalaması Grup III de ölçülen PI ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p < 0,01$).

B) Gingival indeks (GI) değerlerinde çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Grup II GI değeri ortalaması Grup I GI ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p < 0,01$). Grup I GI değeri ortalamasında Grup III GI ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Grup IV GI değeri ortalaması Grup III GI ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p < 0,01$).

C) Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) değerlerinde çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Grup I KAS değeri ortalaması ile Grup III KAS değeri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Grup II KAS değeri ortalaması Grup I KAS değeri ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p < 0,01$). Grup II KAS değeri ortalaması Grup IV KAS değeri ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p < 0,01$). Grup IV KAS değeri ortalaması Grup III KAS değeri ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p < 0,01$).

D) Sondlama Cep Derinliği (SCD) değerlerinde çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Grup II SCD değeri ortalaması Grup I SCD ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p < 0,01$). Grup I SCD değeri ortalaması ile Grup III SCD ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Grup II SCD değeri ortalaması Grup IV SCD ortalamalarına göre istatistiksel

olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0,01$). Grup IV SCD değeri ortalaması Grup III SCD ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0,01$).

E) Sondlamada Kanama (BOP) indeksi (%) değerlerinde çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Grup II BOP değeri ortalaması Grup I BOP ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0,01$). Grup I BOP değeri ortalaması ile Grup III BOP değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Grup II BOP değeri ortalaması Grup IV BOP ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0,01$). Grup IV BOP değeri ortalaması Grup III BOP ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0,01$).



Şekil 3.2. Çalışma Grupları Arasında Periodontal Klinik Parametrelerin Karşılaştırma Grafiği

5- Çalışmaya dahil edilen hastalara ait biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 3.5'te verilmiştir.

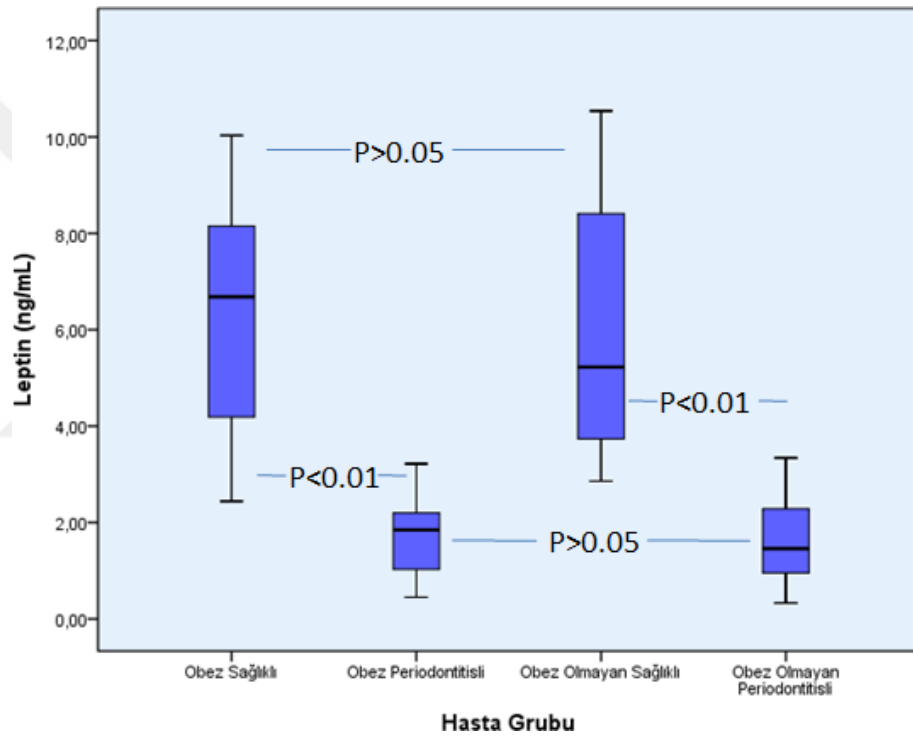
Tablo 3.5. Hastalara Ait Biyokimyasal Parametrelerin Ortalama Değerleri ve Gruplar Arası Karşılaştırmaları

		Sayı	Ortalama ± standart sapma	Ortanca değer (min- max)	P
Leptin (ng/mL)	Grup I	20	6,01 ± 2,41	6,22(2,44_10,03)	<0,01 (1-2, 3-4)
	Grup II	18	1,77 ± 0,83	1,85(0,45_3,22)	
	Grup III	20	5,97 ± 2-62	5,23(2,86_10,54)	
	Grup IV	20	1,66 ± 0,85	1,46(0,33_3,34)	
Visfatin (ng/mL)	Grup I	20	22,16 ± 3,57	22,35(16,68_29,33)	<0,01 (3-4, 1- 2, 2-4)
	Grup II	18	37,03 ± 8,46	37,88(18,28_49,11)	
	Grup III	20	20,11 ± 2,15	20,25(16,34_24,11)	
	Grup IV	20	25,8 ± 4,85	25,38(19,24_35,22)	
NO (nmol NO2- Equiv./ ML)	Grup I	20	143,56 ± 9,67	143,53(122,54_164,23)	<0,01 (1-3, 3- 4, 1-2)
	Grup II	18	355,18 ± 23,45	353,77(298,04_392,8)	
	Grup III	20	93,39 ± 15,7	88,76(67,91_124,27)	
	Grup IV	20	341,48 ± 14,46	340,51(314,06_370,12)	
TOK (µM H2O2 Equiv./L)	Grup I	20	4,12 ± 0,27	4,06(3,7_4,55)	<0,01 (3-4, 1- 2)
	Grup II	18	6,45 ± 0,53	6,41(5,67_7,31)	
	Grup III	20	4,09 ± 0,27	4,09(3,61_4,53)	
	Grup IV	20	6,43 ± 0,52	6,45(5,66_7,39)	
	Grup I	20	0,74 ± 0,08	0,75(0,6_0,89)	

TAOK (mMol Trolox Equiv./L)	Grup II	1 8	0,55 ± 0,11	0,53(0,39_0,82)	<0,01 (2-3, 1-2, 3-4)
	Grup III	2 0	0,73 ± 0,08	0,72(0,61_0,91)	
	Grup IV	2 0	0,56 ± 0,09	0,56(0,42_0,74)	
OSi (%)	Grup I	2 0	0,56 ± 0,07	0,55(0,46_0,69)	<0,01 (1-2, 3- 4)
	Grup II	1 8	1,2 ± 0,27	1,17(0,69_1,68)	
	Grup III	2 0	0,56 ± 0,06	0,55(0,45_0,66)	
	Grup IV	2 0	1,17 ± 0,24	1,14(0,82_1,71)	

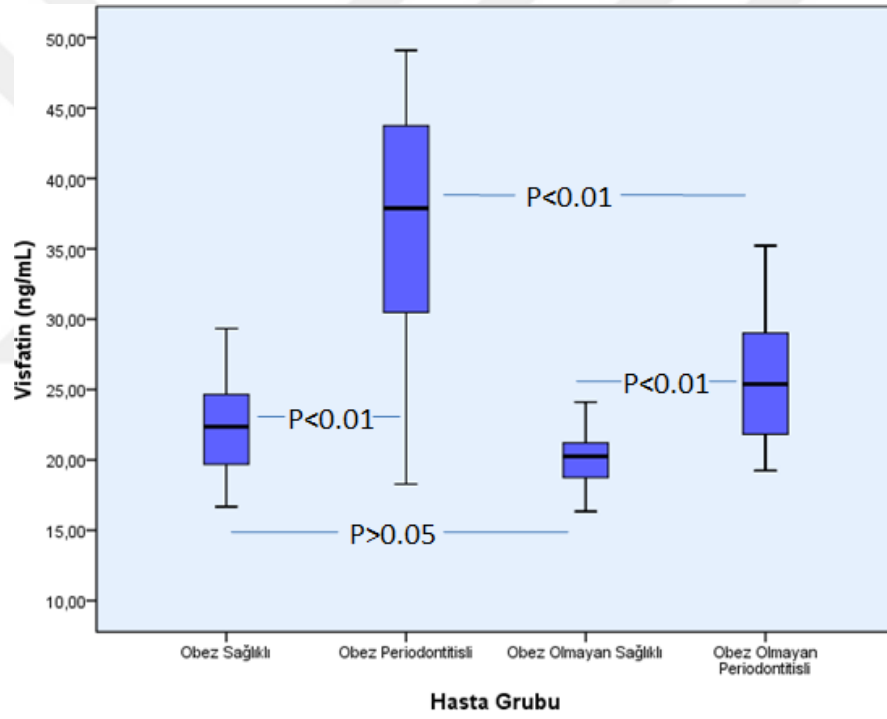


Çalışmaya dahil olan bireylerde tükürük leptin değerlerinin Grup I de Grup II de belirlenen ortalamalara göre, Grup III de ise Grup IV de belirlenen ortalamalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0,01$). Diğer yandan Grup I de belirlenen ortalamalar ile Grup III de belirlenen ortalamalar arasında ve Grup II ile Grup IV de belirlenen ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 3.3).



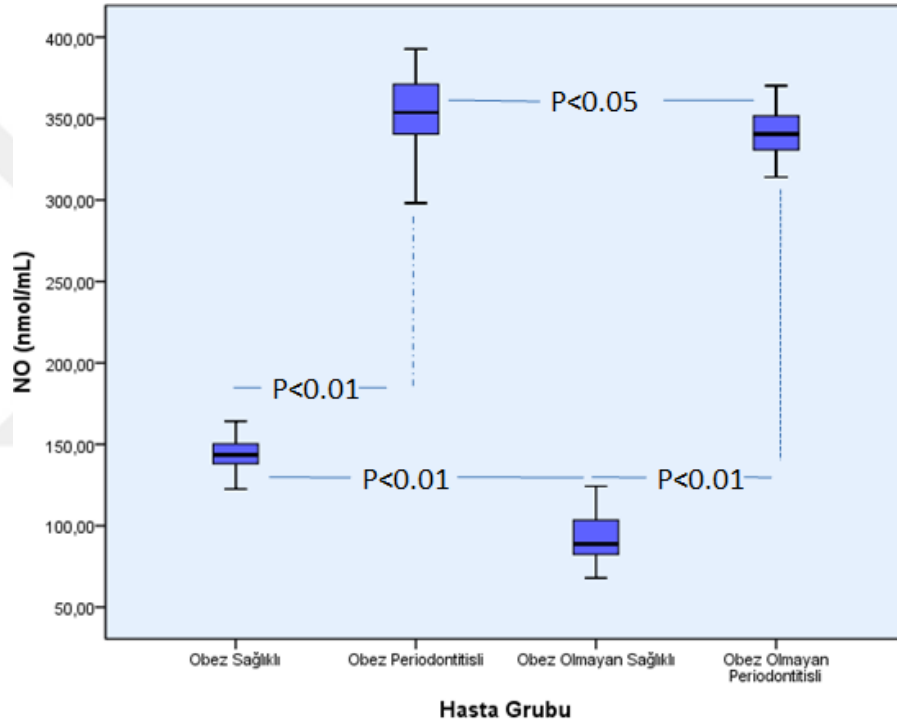
Şekil 3.3. Çalışma Grupları Arasında Leptin Seviyesinin Karşılaştırma Grafikleri

Çalışmaya dahil olan bireylerde tükürük visfatin değerlerinin Grup II de Grup I de belirlenen ortalamalara göre, Grup IV de ise Grup III de belirlenen ortalamalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,01$). Grup II'de ise Grup IV de belirlenen ortalamalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0,01$). Diğer yandan Grup I de belirlenen ortalamalar ile Grup III de belirlenen ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 3.4).



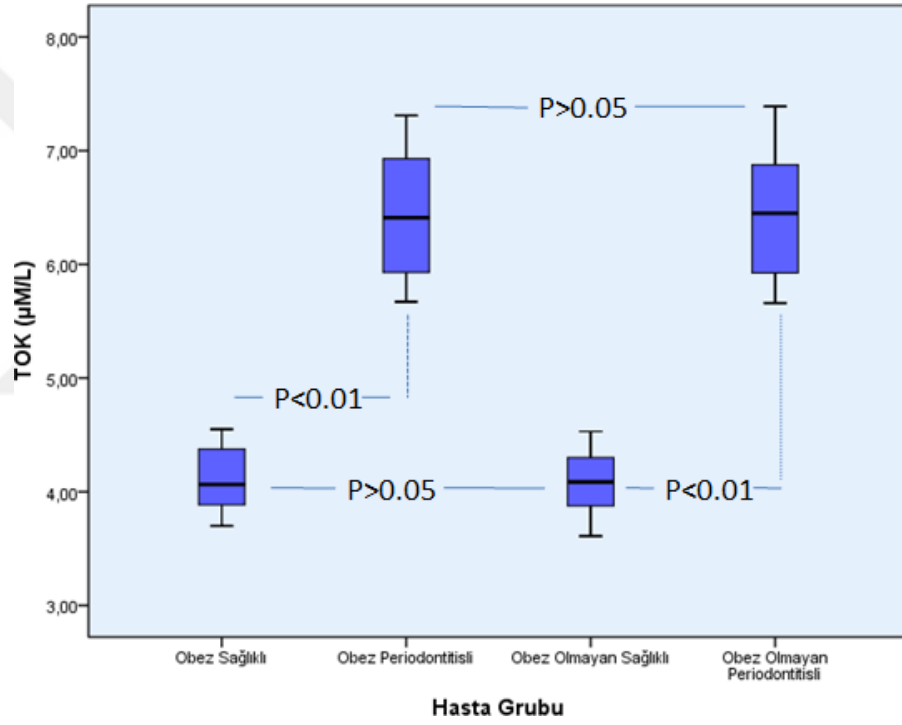
Şekil 3.4. Çalışma Grupları Arasında Visfatin Seviyesinin Karşılaştırma Grafikleri

Çalışmaya dahil olan bireylerde tükürük NO değerlerinin Grup II de Grup I de belirlenen ortalamalara göre, Grup IV de ise Grup III de belirlenen ortalamalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0,01$). Grup II'de ise Grup IV de belirlenen ortalamalara göre istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit ($p<0,05$). Grup I de ise Grup III de belirlenen ortalamalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0,01$) (Şekil 3.5).



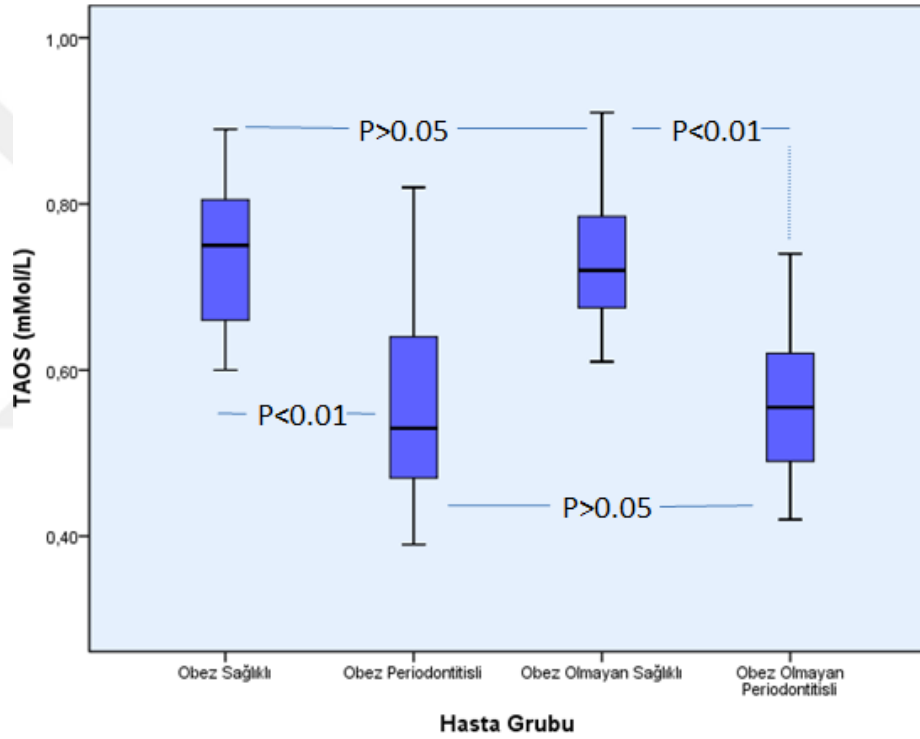
Şekil 3.5. Çalışma Grupları Arasında NO Seviyesinin Karşılaştırma Grafikleri

Çalışmaya dahil olan bireylerde tükürük TOK değerlerinin Grup II de Grup I de belirlenen ortalamalara göre, Grup IV de ise Grup III de belirlenen ortalamalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0,01$). Diğer yandan Grup II'de belirlenen ortalamalar ile Grup IV de belirlenen ortalamalar arasında ve Grup I de belirlenen ortalamalar ile Grup III de belirlenen ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Çalışma Grupları Arasında TOK Seviyesinin Karşılaştırma Grafikleri

Çalışmaya dahil olan bireylerde tükürük TAOK değerlerinin Grup I de Grup II de belirlenen ortalamalara göre, Grup III de ise Grup IV de belirlenen ortalamalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0,01$). Diğer yandan Grup I de belirlenen ortalamalar ile Grup III de belirlenen ortalamalar arasında ve Grup II ile Grup IV de belirlenen ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Çalışma Grupları Arasında TAOK Seviyesinin Karşılaştırma Grafikleri

Çalışmaya dahil olan bireylerde tükürük OSİ değerlerinin Grup II de Grup I de belirlenen ortalamalara göre, Grup IV de ise Grup III de belirlenen ortalamalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0,01$). Diğer yandan Grup II'de belirlenen ortalamalar ile Grup IV de belirlenen ortalamalar arasında ve Grup I de belirlenen ortalamalar ile Grup III de belirlenen ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

6- Çalışmaya katılan bireylerin Yaş, Bel Çevresi ve VKİ değerleri ile biyokimyasal parametre değerleri arasındaki korelasyonu gösteren değerlendirme Tablo 3.6’da verilmiştir.

Tablo 3.6. Çalışmaya Katılan Bireylerin Yaş, Bel Çevresi ve VKİ Değerleri İle Biyokimyasal Parametre Değerleri Arasındaki Korelasyon Sonuçları

		Leptin (ng/ mL)	Visfatin (ng/ mL)	NO (nmol NO ₂ - Equiv./Ml)	TOK (µM H ₂ O ₂ Equiv./L)	TAOK (mMol Trolox Equiv./L)	OSİ (%))
Yaş	r	- 0,511 **	0,2 84*	0,48 3**	0,53 0**	- 0,452 **	0,53 6**
	p	0,01	0,0 12	0,01	0,01	0,01	0,01
	n	78	78	78	78	78	78
Bel çev resi	r	- 0,176	0,2 85*	0,38 3**	0,10 7	- 0,077	0,09 6
	p	0,123	0,0 11	0,01	0,35 1	0,502	0,40 1
	n	78	78	78	78	78	78
VKİ	r	- 0,072	0,2 62*	0,38 4**	0,10 5	- 0,053	0,08 1
	p	0,529	0,0 21	0,01	0,36 2	0,643	0,48 2
	n	78	78	78	78	78	78

** p<0,01 * p<0,05

Çalışmaya dahil olan bireylerin biyokimyasal parametreleri ile klinik parametreleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde, yaş ile leptin ve TAOK arasında negatif yönde ilişki gözlenirken (sırasıyla $r=-0.511$, $r=-0.452$, $p<0,01$), yaş ile visfatin, NO, TOK ve OSİ arasında pozitif yönde ilişki olduğu saptanmıştır (sırasıyla $r=0.284$, $p<0,05$, $r=0,012$, $r=0,530$ $r=0,536$ $p<0,01$).

Çalışmaya dahil olan bireylerin biyokimyasal parametreleri ile klinik parametreleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde, bel çevresi genişliği ile visfatin ve NO arasında pozitif yönde ilişki olduğu saptanmıştır (sırasıyla $r=0,285$, $r=0,383$, $p<0,05$, $p<0,01$). Bel çevresi değerleri ile Leptin, TOK, TAOK ve OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$).

Çalışmaya dahil olan bireylerin biyokimyasal parametreleri ile klinik parametreleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde, VKİ değeri ile visfatin ve NO arasında pozitif yönde ilişki olduğu saptanmıştır (sırasıyla $r=0,262$, $r=0,384$, $p<0,05$,

$p < 0,01$). VKİ değerleri ile Leptin, TOK, TAOK ve OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p > 0,05$).



7- Çalışmaya dahil olan tüm bireylerin biyokimyasal parametre değerlerinin birbirleriyle olan korelasyonları Tablo 3.7’de verilmiştir.

Tablo 3.7. Çalışmaya Katılan Bireylerin Biyokimyasal Parametre Değerleri Arasındaki Korelasyonlar

		Leptin (ng/ mL)	Visfatin (ng/ mL)	NO (nmol NO ₂ - Equiv./Ml)	TOK (μ M H ₂ O ₂ Equiv./L)	TAOK (mMol Trolox Equiv./L)
Visfatin (ng/ mL)	r	- 0,415 **				
	p	0,01				
	n	78				
NO (nmol NO ₂ - Equiv./Ml)	r	- 0,719 **	0,635 **			
	p	0,01	0,01			
	n	78	78			
TOK (μ M H ₂ O ₂ Equiv./L)	r	- 0,753 **	0,422 **	0,742 **		
	p	0,01	0,01	0,01		
	n	78	78	78		
TAOK (mMol Trolox Equiv./L)	r	0,491 **	- 0,509 **	- 0,634 **	- 0,660 **	
	p	0,01	0,01	0,01	0,01	
	n	78	78	78	78	
OSİ (%)	r	- 0,683 **	0,526 **	0,744 **	0,879 **	- 0,921 **
	p	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
	n	78	78	78	78	78

** p<0,01 * p<0,05

Çalışmada analiz edilen biyokimyasal parametrelerin birbirleriyle korelasyonları değerlendirildiğinde (tüm hasta grupları dahil), tükürükte belirlenen Leptin değerleriyle Visfatin, NO, TOK, ve OSİ arasında negatif yönde bir ilişki olduğu belirlenirken (sırasıyla $r=-0,415$, $r=-0,719$, $r=-0,753$, $r=-0,683$ $p<0,01$), tükürük Leptin değerleriyle TAOK arasında ise pozitif yönde bir ilişki olduğu saptandı ($r = 0,491$, $p<0,01$).

Çalışmada analiz edilen biyokimyasal parametrelerin birbirleriyle korelasyonları değerlendirildiğinde (tüm hasta grupları dahil), tükürükte belirlenen Visfatin değerleriyle NO, TOK ve OSİ arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu belirlenirken (sırasıyla $r = 0,635$, $r = 0,422$, $r = 0,526$ $p<0,01$), tükürük Visfatin

değerleriyle TAOK arasında ise negatif yönde bir ilişki olduğu saptandı ($r = -0,509$, $p < 0,01$).



Çalışmada analiz edilen biyokimyasal parametrelerin birbirleriyle korelasyonları değerlendirildiğinde (tüm hasta grupları dahil), tükürükte belirlenen NO değerleriyle TOK ve OSİ arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu belirlenirken (sırasıyla $r = 0,742$, $r = 0,744$, $p < 0,01$), tükürük NO değerleriyle TAOK arasında ise negatif yönde bir ilişki olduğu görüldü ($r = -0,634$, $p < 0,01$).

Çalışmada analiz edilen biyokimyasal parametrelerin birbirleriyle korelasyonları değerlendirildiğinde (tüm hasta grupları dahil), tükürükte belirlenen TOK değerleriyle TAOK arasında negatif yönde bir ilişki olduğu belirlenirken ($r = -0,660$ $p < 0,01$), tükürük TOK değerleriyle OSİ arasında ise pozitif yönde bir ilişki olduğu saptandı ($r = 0,879$, $p < 0,01$).

Çalışmada analiz edilen biyokimyasal parametrelerin birbirleriyle korelasyonları değerlendirildiğinde (tüm hasta grupları dahil), tükürükte belirlenen TAOK değerleriyle OSİ arasında negatif yönde bir ilişki olduğu belirlendi ($r = -0,921$, $p < 0,01$).

8- Çalışmaya dahil olan tüm bireylerin klinik ve biyokimyasal parametrelerinin birbirleri ile arasındaki korelasyon sonuçları Tablo 3.8'de verilmiştir.

Tablo 3.8. Çalışmaya Dahil Olan Bireylerin Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerinin Birbirleriyle Korelasyonları

		Leptin (ng/mL)	Visfatin (ng/mL)	NO (nmol NO ₂ - Equiv./ Ml)	TOK (µM H ₂ O ₂ Equiv./ L)	TAOK (mMol Trolox Equiv. /L)	OSİ (%)	Yaş	B e l ç e v r e s i	VKİ
Plak indeksi	r	-0,682**	0,592**	0,799**	0,710*	-0,558**	0,681**	0,513**	0,319**	0,294**
	p	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,004	0,009
	n	78	78	78	78	78	78	78	78	78
Gingival indeks	r	-0,461**	0,316**	0,521**	0,451*	-0,390**	0,460**	0,531**	0,235*	0,176
	p	0,01	0,005	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,038	0,124
	n	78	78	78	78	78	78	78	78	78
Klinik ataşman seviyesi	r	-0,724**	0,603**	0,843**	0,758*	-0,629**	0,741**	0,533**	0,360**	0,318**
	p	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,005
	n	78	78	78	78	78	78	78	78	78
Sondlanabilir cep derinliği	r	-0,693**	0,621**	0,817**	0,725*	-0,620**	0,718**	0,528**	0,382**	0,331**
	p	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,003
	n	78	78	78	78	78	78	78	78	78
Sondlamada kanama indeksi (%)	r	-0,718**	0,618**	0,844**	0,729*	-0,614**	0,746**	0,518**	0,412**	0,367**
	p	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
	n	78	78	78	78	78	78	78	78	78

** p<0,01 * p<0,05

Çalışmaya dahil olan bireylerin Yaş, bel çevresi, VKİ, periodontal parametreler ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonları değerlendirildiğinde; PI değerleri ile visfatin, NO, TOK, OSİ, yaş, bel çevresi genişliği ve VKİ arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu belirlenirken (sırasıyla r = 0,592, r = 0,799, r = 0,710 r = 0,681, r=0,513, r=0,319, r=0,294, p<0,01), PI değerleri ile leptin ve TAOK arasında ise negatif yönde bir ilişki olduğu saptandı (sırasıyla r =-0,682, r = r = -0,558, p<0,01).

GI değerleri ile visfatin, NO, TOK, OSİ, yaş ve bel çevresi genişliği arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu belirlenirken (sırasıyla r=0,316, r = 0,521, r = 0,451, r

= 0,460, $r=0,531$, $r=0,235$, $p<0,01$, bel çevresi genişliği $p=0.03$), PI değerleri ile leptin ve TAOK arasında ise negatif yönde bir ilişki olduğu saptandı (sırasıyla $r=-0,461$, $r=-0,390$, $p<0,01$). GI değerleri ile VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0,05$).



KAS değerleri ile visfatin, NO, TOK, OSİ, yaşı, bel çevresi genişliği ve VKİ arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu belirlenirken (sırasıyla $r=0,603$, $r = 0,843$, $r = 0,758$, $r = 0,741$, $r=0,533$, $r=0,360$, $r =0,318$ $p<0,01$), KAS değerleri ile leptin ve TAOK arasında ise negatif yönde bir ilişki olduğu saptandı (sırasıyla $r=-0,724$, $r=-0,629$, $p<0,01$).

SCD değerleri ile visfatin, NO, TOK, OSİ, yaşı, bel çevresi genişliği ve VKİ arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu belirlenirken (sırasıyla $r=0,621$, $r = 0,817$, $r = 0,725$, $r = 0,718$, $r=0,528$, $r=0,382$, $r =0,331$ $p<0,01$), SCD değerleri ile leptin ve TAOK arasında ise negatif yönde bir ilişki olduğu saptandı (sırasıyla $r=-0,693$, $r=-0,620$, $p<0,01$).

BOP değerleri ile visfatin, NO, TOK, OSİ, yaşı, bel çevresi genişliği ve VKİ arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu belirlenirken (sırasıyla $r=0,618$, $r = 0,844$, $r = 0,729$, $r = 0,746$, $r=0,518$, $r=0,412$, $r =0,367$ $p<0,01$), BOP değerleri ile leptin ve TAOK arasında ise negatif yönde bir ilişki olduğu saptandı (sırasıyla $r=-0,718$, $r=-0,614$, $p<0,01$).

9- Obez olan gruplarda (Grup I + Grup II) biyokimyasal parametrelerin birbirleriyle olan korelasyonları Tablo 3.9'da gösterilmiştir.

Tablo 3.9. Obez Grupta Biyokimyasal Parametre Değerleri Arasındaki İlişkiye Dair Korelasyon Testi Sonuçları

Grup I ve Grup II		Leptin (ng/mL)	Visfatin (ng/mL)	NO (nmol NO ₂ -Equiv./Ml)	TOK (μM H ₂ O ₂ Equiv./L)	TAOK (mMol Trolox Equiv./L)	
Obez	Visfatin (ng/mL)	r	-0,523**				
		p	0,01				
		n	38				
	NO (nmol NO ₂ -Equiv./Ml)	r	-0,703**	0,667**			
		p	0,01	0,01			
		n	38	38			
	TOK (μM H ₂ O ₂ Equiv./L)	r	-0,778**	0,494**	0,734**		
		p	0,01	0,02	0,01		
		n	38	38	38		
	TAOK (mMol Trolox Equiv./L)	r	0,481**	-0,633**	-0,652**	-0,671**	
		p	0,02	0,01	0,01	0,01	
		n	38	38	38	38	
	OSİ (%)	r	-0,713**	0,651**	0,753**	0,885**	-0,908**
		p	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
		n	38	38	38	38	38

** p<0,01

Obez olan grupta (Grup I + Grup II) biyokimyasal parametrelerin birbirleri ile korelasyonları değerlendirildiğinde; Leptin değerleri ile Visfatin, NO, TOK ve OSİ arasında negatif yönde bir ilişki olduğu belirlenirken (sırasıyla $r=-0,523$, $r=-0,703$, $r=-0,778$, $r=-0,713$ $p<0,01$), Leptin değerleri ile TAOK arasında ise pozitif yönde bir ilişki olduğu gösterildi ($r = 0,481$, $p<0,01$).

Visfatin değerleri ile NO, TOK ve OSİ arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu belirlenirken (sırasıyla $r = 0,667$, $r = 0,494$, $r = 0,651$, $p<0,01$), Visfatin değerleri ile TAOK arasında ise negatif yönde bir ilişki olduğu saptandı ($r =-0,633$, $p<0,01$)

NO değerleri ile TOK ve OSİ arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu belirlenirken (sırasıyla $r = 0,734$, $r = 0,753$, $p<0,01$), NO değerleri ile TAOK arasında ise negatif yönde bir ilişki olduğu saptandı ($r =-0,652$, $p<0,01$).

TOK değerleri ile OSİ arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu belirlenirken ($r = 0,885$, $p < 0,01$), TOK değerleri ile TAOK arasında ise negatif yönde bir ilişki olduğu tespit edildi ($r = -0,671$, $p < 0,01$).



TAOK değerleri ile OSİ arasında negatif yönde bir ilişki olduğu belirlendi ($r = -0,908, p < 0,01$).

10- Periodontitisli çalışma gruplarında (Grup II + Grup IV) biyokimyasal parametrelerin birbirleriyle olan korelasyonları Tablo 3.10’da gösterilmiştir.

Tablo 3.10. Periodontitisli Çalışma Gruplarında Biyokimyasal Parametre Değerleri Arasındaki Korelasyon Sonuçları

Grup II ve Grup IV		Leptin (ng/mL)	Visfatin (ng/mL)	NO (nmol NO ₂ - Equiv./Ml)	TOK (µM H ₂ O ₂ Equiv./L)	TAOK (mMol Trolox Equiv./L)	
Periodontitisli	Visfatin (ng/mL)	r	0,348*				
		p	0,032				
		n	38				
	NO (nmol NO ₂ (Equiv./Ml)	r	0,039	0,237			
		p	0,818	0,153			
		n	38	38			
	TOK (µM H ₂ O ₂ Equiv./L)	r	0,208	-	-		
		p	0,211	0,102	0,067		
		n	38	38	38		
	TAOK (mMol Trolox Equiv./L)	r	-	-	0,062	-	
		p	0,458**	0,169	0,711	0,360*	
		n	38	38	38	38	
	OSİ (%)	r	0,424*	0,023	-	0,674**	-
		p	0,08	0,891	0,084	0,01	0,922*
		n	38	38	38	38	38

** p<0,01 * p<0,05

Periodontitisli gruplarda (Grup II + Grup IV) biyokimyasal parametrelerin birbirleriyle olan korelasyonları değerlendirildiğinde; Leptin değerleri ile Visfatin ve OSİ arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu belirlenirken (sırasıyla, $r = 0,348$,

$p < 0,05$, $r = 0,424$, $p = 0,03$, $p < 0,01$), Leptin değerleri ile TAOK arasında ise negatif yönde bir ilişki olduğu saptandı ($r = -0,458$, $p < 0,01$).

Periodontitisli grupta (Grup II + Grup IV) biyokimyasal parametrelerin birbirleriyle olan korelasyonları değerlendirildiğinde; TOK değerleri ile OSİ arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu belirlenirken ($r = 0,674$, $p < 0,01$), TOK değerleri ile TAOK arasında ise negatif yönde bir ilişki olduğu tespit edildi ($r = -0,360$, $p < 0,05$).



Periodontitisli grupta (Grup II + Grup IV) biyokimyasal parametrelerin birbirleriyle olan korelasyonları değerlendirildiğinde; TAOK değerleri ile OSİ arasında negatif yönde bir ilişki olduğu belirlendi ($r = -0,922$, $p < 0,01$).



4. TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar için primer etyolojik faktör MDP olmasına karşın, periodontal dokularda yıkıma yol açan etken mikrobiyal dental plaktaki bakterilerin patojenitesi ve konak doku savunma mekanizması arasındaki karmaşık etkileşimlerdir (12). Hastalığın başlamasında MDP'nin varlığı, bakterilerin patojenitesi ve plak birikimini kolaylaştıran etkenler gibi lokal faktörler ne kadar önemli ise, hastalığın ilerlemesi ve doku kaybının oluşmasında konak cevabı da o kadar önemlidir. Bakterilerin direkt patolojik etkilerine ilave olarak periodontal dokulardaki yıkım büyük ölçüde bakteri konak etkileşiminin neden olduğu indirekt mekanizmalar yoluyla gerçekleşmektedir (22,32).

Periodontitis, Gram negatif (-) anaerob bakterilerin neden olduğu, bağ doku ve alveoler kemik yıkımıyla karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır (21). Periodontitiste sistemik olarak salgılanan bazı sitokin ve hormonların, bakteri veya bakteri ürünlerinin kan dolaşımına geçmesiyle, kronik enflamatuvar durumun indüklendiği ve enflamasyonun devamlılığının sağlandığı rapor edilmektedir (31). Periodontitisli bireylerde periodontal yıkıma bağlı olarak, tükürük, DOS ve serumda enflamatuvar mediatörlerin arttığı da bildirilmektedir (19).

Günümüzde periodontal hastalıkların fizyopatolojisi ve etyopatolojisine yönelik çalışmalar mikrobiyolojik etkenlerin direkt etkilerinden ziyade konak dokunun savunmasında etkili olan indirekt mekanizmaların anlaşılmasına yönelmiştir (17). Periodontal doku kaybının oluşması ve şiddetlenmesinde rol oynayan konak cevabı değiştirilemeyen genetik faktörlerin, sistemik hastalıkların ve değiştirilebilir olan davranışsal faktörlerin etkisi altındadır (24). Günümüzde kronik enflamatuvar hastalıklar olarak değerlendirilen periodontal hastalıklar için bilinen en önemli değiştirilebilir sistemik risk faktörleri hamilelik, AIDS, kan hastalıkları, DM ve obezitedir. (24).

Prevalansı tüm dünya genelinde artış gösteren obezite düşük seviyeli, sistemik ve kronik enflamatuvar cevapla karakterize, konak metabolizmasında değişikliklere neden olabilen patolojik bir durumdur (69). Güncel çalışmalarda obezitenin ağız

hastalıkları özellikle de periodontitis ile ilişkili olabileceğine dair güçlü kanıtlar ortaya çıkarılmıştır (73). Obezitenin enflamatuvar periodontal doku yıkımı açısından sigaradan sonra en önemli değiştirilebilir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (88). Obezite ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koyan biyolojik mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olsa da bu ilişkide adipoz doku kaynaklı sitokin ve hormonların anahtar bir role sahip olabilecekleri pek çok çalışmada gösterilmiştir (93-95). Bu ilişkiye yönelik görüş artmış adipoz dokudan aşırı miktarda salınan sitokin ve hormonların hiperinflamatuvar cevaba neden olarak periodontal doku yıkımında rol alabilecekleri şeklindedir (94).

Adipoz dokunun yıllarca sadece basit bir trigliserit deposu olarak işlev gördüğü düşünülmüştür ancak son yıllarda yapılan çalışmalar adipoz dokunun aynı zamanda aktif bir endokrin organ şeklinde çalıştığını da ortaya koymuştur (88). Adipoz doku hücreleri olan adipositlerin çok sayıda adipokin ve adipositokin salgılayarak hiperinflamatuvar cevaba neden olabileceği, ayrıca obezlerdeki yoğun adipoz dokunun adipokinlerin yanı sıra ROT'u da yoğun olarak üretebildiği ve antioksidan savunma sistemini zayıflatarak sistemik oksidatif stresi de arttırdığı rapor edilmektedir (114,153). Diğer yandan kronik periodontitisli hastalarda yapılan çalışmalar enflamatuvar aktiviteye bağlı olarak sitokin seviyelerindeki artışın, aşırı ROT üretimine ve/veya antioksidan kapasitedeki azalmaya sebep olarak periodontitis patogenezinde önemli bir role sahip olabileceği bildirilmektedir (162). Obezlerdeki artmış proinflamatuvar sitokin seviyesinin ve ROT üretiminin periodontal dokularda oksidatif stresi daha da arttırarak periodonsiyumu olumsuz yönde etkileyebileceği gösterilmiştir (157,158). Araştırmamızda; obez olan ve olmayan periodontal açıdan sağlıklı ve yine obez olan ve olmayan kronik periodontitisli bireylerde tükürükte leptin ve visfatinin, ayrıca hastalığın patogenezinde önemli rol oynayan OS belirteçlerinden NO, TOK ve TAOK'un seviyelerinin biyokimyasal yöntemlerle analiz edilmesi ve elde edilen verilerin birbirleri ve de klinik periodontal parametreler ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Sondlama derinliği, klinik ataşman seviyesi, sondlamada kanama, plak indeksi ve alveoler kemik kaybı gibi klinik ve radyografik parametreler periodontal hastalığın şiddeti hakkında bilgi verirler ancak hastalık aktivitesinin ölçülmesinde

yetersiz kalmaktadırlar (27). Periodontal hastalıkların tanısının konulmasında belirgin doku kaybının henüz oluşmadığı durumlarda ya da var olan doku kaybının zaman içerisindeki değişiminin tam olarak açıklanamadığı durumlarda, laboratuvar metodları ile konak doku cevabının analiz edilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu gereksinim tükürük ve DOS gibi oral biyolojik sıvılarda periodontal hastalıkların biyokimyasal ve immünolojik belirteçlerinin araştırılması zorunluluğunu ortaya koymuştur ve çalışmalar bu doğrultuda hız kazanmıştır. Periodontal hastalıklarda, lokal hastalık düzeyini belirlemede yararlı olduğuna inanıldığı için araştırmaların büyük bir çoğunluğunda DOS örnekleri değerlendirilmektedir. Fakat hastalığın inaktif olduğu bölgelerde DOS değerlendirilmesi; enflamasyon ve periodontal yıkım durumunu belirlemede sınırlı kalmaktadır. Bunun yanında diğer bir tanı aracı olarak tükürüğün periodontal hastalığın doku yıkım bileşenlerinin değerlendirilmesinde potansiyel yararı olduğu düşünülmektedir. Tükürük, ağızda bulunan tüm bölgelerin durumunu ve hastalık şiddetini yansıtabilmektedir (213). DOS toplaması daha zahmetli ve özel bazı ekipmana gereksinim duyulan daha pahalı ve kontaminasyon riski yüksek olan bir örnektir. Tükürüğün elde edilmesi daha kolay ve hızlı olmakla birlikte, özel bir ekipmana ihtiyaç duyulmadan temin edilebilir olması, invaziv olmayan bir yöntem olması ve içeriğinin DOS, bağışıklık hücreleri ve doku metabolitlerini de kapsamaya çalışmalarda popülaritesini arttırmaktadır (214,216). Tükürük uyarılmış ve uyarılmamış tükürük olmak üzere iki şekilde toplanabilmektedir. Uyarılmış tükürük toplandığında miktar olarak daha fazlayken, içerdiği bileşenlerin konsantrasyonları değişebilmekte ve tükürüğün pH'sı etkilenebilmektedir. Uyarılmamış tükürüğün akış hızı; sıvı alma miktarına, ışığa maruz kalma, vücut pozisyonu gibi mevsimsel ve günlük maruz kalınan faktörlere göre değişebilmektedir (214,215). Tükürük toplamada en iyi yöntem hastanın başı hafif öne eğik durumdayken tükürük akışının serbest bırakılarak test tüpünde biriktirilmesine dayanan drenaj metodu ile uyarılmamış tükürüğün toplanmasıdır ve materyal hastanın bir test tüpüne tükürttürülmesi ile elde edilmektedir (216). Çalışmamızda da biyokimyasal analizler için hastalardan drenaj yöntemiyle uyarılmamış şekilde tükürük örnekleri toplandı.

ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay); antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanan kantitatif ölçüm yöntemidir. Bu yöntem ile antijene karşı antikor ya da antikora karşı antijen aramak mümkündür. ELISA testleri yüksek verimlilik ve yüksek tekrarlanabilirlik açısından avantajlı testlerdir (234). ELISA kitleri biyokimyasal çalışmalar için en çok kullanılan kitlerdir; ancak üretici firmalar bu kitleri genel olarak serum numulerinde kullanılmak üzere optimize ettiği için; bu kitlerde tükürük biyomarkırlarının ölçümünün yapılması her zaman mümkün olamamaktadır. Tükürük örneklerinde ELISA analizlerinde farklı çalışmalar arasında bulgularda kısmen hatalı sonuçlar ya da tutarsızlıklar gözlenebilmektedir ve sonuçları doğrulamak adına kullanılan ELISA testleri tekrarlanarak sonuçların doğruluğundan emin olunması gerekmektedir. Tükürükte bakılan biyomarkırların seviyelerinin (örneğin leptin, TOK) diğer mediatörler gibi yüksek seviyelerde bulunmaması ve tükürüğün biyokimyasal içeriğindeki çok ufak değişimlerin tespit edilmesi bazen imkansızdır. Nitekim, evrensel olarak tüm dünyada kabul edilen ve bu alandaki araştırmalarda kullanılan geleneksel ELISA'larda; periodontitis ile ilişkili bu biyomarkırların incelenmesi sonucunda, bazı sonuçların yanıltıcı olabileceği de unutulmamalıdır. ELISA metodu; diğer immunohistokimyasal yöntemlere göre daha pratiktir ve daha objektif veriler elde edilmesini sağlar. Nitekim, bu mediatörlerin bazıları için tutarsız sonuçlar elde edilmesine rağmen tükürük mediatörlerinin kantitatif analizinde kullanılan ELISA yöntemi; hala “altın standart”tır (234). Çalışmamızda biyokimyasal verilerin analizinde birçok avantajı bulunan ve tekrarlanabilen bir test yöntemi olan ELISA yöntemi kullanıldı.

Literatürde tükürükte periodontal hastalıkların ana etkeni olan MDP'ye karşı gelişen konak doku cevabının obezitenin ve oksidatif stresin varlığından ne ölçüde etkilendiğini araştıran bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada periodontitis ve obezite arasındaki muhtemel ilişkiye oksidatif stresin tetiklediği mekanizmalar da göz önünde bulundurularak açıklık getirilmeye çalışılmış ve bu ilişkideki muhtemel mekanizmalar ve periodontitisin gelişimindeki rolleri araştırılmıştır.

Çalışmamıza obez sağlıklı (Grup I) 9 erkek 11 kadın hasta; obez periodontitisli (Grup II) 10 erkek 8 kadın hasta; obez olmayan sağlıklı (Grup III) 12 erkek 8 kadın

hasta; obez olmayan periodontitisli (Grup IV) 13 erkek 7 kadın hasta; toplam 78 hasta katılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasını çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak öngörmekteyiz. Bu durumun en önemli sebebi çalışmaya hasta seçilirken kullanılan çalışmaya dahil edilme kriterlerinin spesifik bir hasta grubunu incelemeyi amaçlayarak düzenlenmiş olmasıdır. Bir diğer sınırlılık ise obez olan gruplarda, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan ve sistemik yönden sağlıklı olmasını istediğimiz hastaları bulmanın zorluğudur. Çünkü obezitesi olan ve özellikle bel çevresi genişliği artmış olan hastalarda bu duruma eşlik eden DM, HT, KVH, hiperlipidemi gibi sistemik hastalıklar ya da bu tür pek çok kronik enflamatuvar hastalık ve durumu bünyesinde barındıran Metabolik Sendrom (MS) görülebilmektedir.

Çalışmamızda gruplar arası yaş ortalamalarının karşılaştırılmasında Grup I'in yaş ortalamasının, Grup II'ye göre anlamlı derecede daha düşük olduğu; Grup III'ün yaş ortalamasının ise Grup IV'e göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. Yaş ortalamaları açısından periodontitisli grupların yaş ortalamalarının daha yüksek olması, periodontitisin ilerleyen yaşlarda ortaya çıkan bir hastalık olmasından kaynaklanmaktadır. Periodontitisin ilerleyen yaşlarda hem prevelansının hem de şiddetinin arttığı bilinen bir durumdur (235). Diğer yandan periodontal olarak sağlıklı gruplarda obezite olup olmamasına göre ayrılmasına rağmen gruplar arasında yaş farkı çıkmaması da biyokimyasal analiz sonuçlarından elde edilen verilerin yaştan bağımsız olarak bu gruplara etki ettiğinin bir göstergesidir.

Literatürlerde de VKİ, bel-kalça oranı, bel çevresi ölçümü gibi bilinen risk faktörlerinin periodontal hastalık ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği öngörülmektedir (85,104). Çünkü VKİ vücut kompozisyonunu tam olarak değerlendirmemektedir. Vücut yağ, kas ve kemik yükünün birbirlerine oranları hakkında fikir vermemektedir. Ayrıca VKİ abdominal obeziteyi de değerlendirememektedir. Yapılan çalışmalar total vücut yağından ziyade visseral abdominal yağ miktarının kardiyovasküler hastalıklar ve kanser riskinin belirlenmesi açısından daha belirleyici ve yararlı bir ölçüt olduğunu göstermiştir (104,106). Abdominal obeziteyi belirlemek için sıklıkla kullanılan yöntemlerden bazıları bel çevresi (BÇ) ölçümü, kalça çevresi (KÇ) ölçümü ve bel-kalça oranı tespitidir.

Abdominal obezitenin göstergesi olan bel çevresi ölçümünün VKİ'ye oranla periodontal hastalık obezite ilişkisinde daha önemli bir belirteç olduğu görülmüştür (85). Bel çevresi açısından yüksek risk sınırı kadınlar için ≥ 88 cm, erkekler için ise ≥ 102 cm'dir (101). VKİ'nin bu dezavantajları sebebiyle çalışmamızda daha güvenilir veriler elde etmek amacıyla hastaların bel çevresi ölçümü kaydedilerek, bu verilerin de değerlendirmelerinin yapılması uygun görüldü.

Bel çevresi ortalamalarının karşılaştırılmasında Grup III ve Grup IV'ün bel çevresi değerlerinin Grup I ve Grup II'ye göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Obez bireylerde bel çevresi genişliğinin artmış olması da beklenen bir sonuçtur. VKİ ortalamalarının karşılaştırılmasında Grup III ve Grup IV'ün VKİ değeri ortalamalarının, Grup I ve Grup II'ye göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur. Obez bireylerde VKİ değerinin artmış olması da beklenen bir sonuçtur.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin periodontal durumlarının belirlenebilmesi amacıyla, PI, GI, SCD, BOP ve KAS ölçümleri yapılmıştır. Tüm periodontitisli bireylerde beklenildiği gibi periodontal sağlıklı bireylere göre klinik parametre değerlerinde artış olduğu gözlenmiştir. Ayrıca ilginç olarak hasta seçim kriterlerine uygun biçimde rastgele seçtiğimiz gruplarda obez olan periodontitisli bireylerde, obez olmayan periodontitisli bireylere nazaran daha yüksek SCD ve KAS ölçümlerinin olduğu dikkat çekmiştir. Bu durum obezitenin periodontal hastalığın şiddetini etkileyebileceğini belirten literatür bilgileriyle de uyumludur (75,95,97). Bu bulgu çalışmamızda bu farklılığa neden olabilecek mekanizmada etkili olabilecek faktörleri belirlemede yardımcı olmaktadır.

16 kDA ağırlığında non-glikolize peptid yapıda bir hormon ve adipokin olan Leptinin, vücutta gıda alımı, enerji dengesinin kurulması, sitokin sentezi, monosit makrofaj aktivasyonu, yara iyileşmesi, anjiyogenez, üreme sistemi, hipofiz-hipotalamus işleyişi, lipid metabolizması, hematopoez, pankreatik beta hücre fonksiyonu gibi farklı doku ve sistemler üzerine etkileri olduğu bildirilmiştir (117,119,120). Leptin kemik metabolizması üzerinde direkt stimülatör etki ederek osteoblastların diferansiyasyonu ve proliferasyonunu artırıp kemik büyümesine

katkıda bulunduğu, indirekt olarak ise osteoblastların apoptozunu inhibe ettiği rapor edilmiştir (121).

Çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet açısından farklılık bulunmaması nedeniyle gruplar arasında leptin seviyesi açısından bulduğumuz farklılıkların cinsiyetten kaynaklanmadığı düşünölmektedir. Leptin üzerine yapılan çalışmalarla hem sağlıklı hem de marjinal gingivitis düzeyindeki dişeti enflamasyonunda leptin konsantrasyonunun belli bir değerin üzerindeyken, periodontitisin ilerlemesiyle beraber bu konsantrasyonun hem dişeti dokusunda hem de dişeti oluğu sıvısında azaldığı gösterilmiştir (127). Bu sonuçlar göz önüne alınarak, leptinin daha çok periodontal sağlığın korunmasında etkili olduğu fikri ileri sürölmüştür. Bizim çalışmamızda Leptin değeri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Grup II ve Grup IV'ün leptin değeri Grup I ve Grup II'ye göre anlamlı derecede daha düşük olduğu görölmüştür. Çalışmamızda leptin değeri ve periodontal parametreler arasında da negatif korelasyon göröldüğu bulunmuştur. Leptin değeri düştükçe periodontal parametre değeri (GI, PI, SCD, BOP, KAS) artış olduğu gözlenmiştir. Biyokimyasal parametreler açısından bakıldığında ise Leptinin, visfatin, NO, TOK ve OSİ ile negatif korelasyon gösterdiği, TAOK'la ise pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir.

Bizim çalışma verilerimize paralel olarak Aydın ve ark. (236) sistemik yönden sağlıklı, ailesel obezite geçmişı olan ($VKİ \geq 25$) bireylerde yaptıkları çalışmalarında periodontal hastalık durumunda tükürük leptin seviyesinin daha düşük olduğunu ve erkeklerde leptin seviyesinin kadınlara oranla daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Johnson and Serio (131) sağlıklı ve gingivitisli hastaların tükürük leptin seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, en yüksek leptin konsantrasyonunun 3mm'ye kadar olan gingival ceplerinde olduğunu rapor etmişlerdir ve cep derinliği arttıkça leptin konsantrasyonunda belirgin bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu durum da leptinin periodontal sağlık üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu sonucuna varmışlardır. Bozkurt ve ark. (132) dişeti oluğu sıvısındaki leptin düzeylerini ve sigaranın bu düzeylere etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; sigara içenlerde sigara içmeyenlere kıyasla dişeti oluğu sıvısı leptin düzeylerinin daha düşük olduğunu ve periodontal cep derinliği arttıkça, dişeti DOS leptin düzeyinin azaldığını

bildirmişlerdir. Bu çalışmada derin ceplerde DOS leptin düzeyinin azalmasının nedeni olarak inflamasyon sonucu leptin reseptör düzeyinin değişmesi ve gingival dokularda leptin-leptin reseptör kompleksi oluşamaması olabileceği yönünde görüş bildirilmiştir. Purwar ve ark. (121) VKİ \leq 25 olan sağlıklı ve periodontitisli hastaların tükürük ve serum leptin seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında sağlıklı gruba kıyasla periodontitisli hasta grubunda tükürük leptin seviyesinin anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir. Purwar ve ark. (134) bir başka çalışmaların da ise VKİ \leq 25 olan kronik periodontitisli hastalara cerrahi olmayan periodontal tedavinin doğru bir şekilde uygulanmasının ardından tükürük leptin seviyelerinde artış görüldüğünü rapor etmişlerdir. Bu çalışmada cep derinliği artışı ile DOS leptin seviyesi arasında negatif bir korelasyon, serum leptin seviyesi ile arasında ise pozitif bir korelasyon olduğu da bildirilmiştir. Sistemik leptin düzeyi ile lokal leptin düzeyi arasındaki bu farklılık için öne sürülen hipotez; vasküler ağda vasküler büyüme faktörü tarafından bir genişleme oluşturulduğu, sonuç olarak lokal leptinin gingival dokulardan dolaşıma döndüğü ve leptinin böylece sistemik etki oluşturduğu yönündedir. Selverajan ve ark. (237) sağlıklı ve periodontitisli hastaların dişeti oluğu sıvısında leptin seviyelerini inceledikleri çalışmalarında; periodontitisli hasta grubunda sağlıklı hasta grubuna göre dişeti oluğu sıvısı leptin seviyesinin daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Karthikeyon ve Pradeep (127) çalışmalarında sağlıklı ve periodontitisli hastaların dişeti oluğu sıvısında leptin seviyelerini değerlendirmişler ve en yüksek leptin konsantrasyonunun sağlıklı grup dişeti oluğu sıvısında olduğunu, en düşük leptin konsantrasyonunun ise aşırı doku hasarının olduğu periodontitisli hasta grubunda olduğunu bildirmişlerdir. Khorsand ve ark. (238) VKİ \leq 25 olan sağlıklı ve periodontitisli hastalarda tükürük leptin seviyelerini araştırdıkları çalışmalarında; sağlıklı bireylerde tükürük leptin seviyesinin periodontitisli gruba göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Gangadhar ve ark. (239) çalışmalarında periodontal hastalıklarda gingival leptin konsantrasyonlarında önemli bir azalma olduğunu ve periodontal hastalığın ilerlemesiyle birlikte plazma leptin düzeylerinde belirgin bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Nokhbehaim ve ark. (240) diabet olan ve olmayan periodontitisli hastalarda serum leptin düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında serum leptin düzeyleri ile klinik periodontal parametreler arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulunduğunu rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda tespit edilen leptin ve periodontal parametreler arasındaki korelasyon değerlendirmeleri literatürlerle tamamiyle uyumludur. Yapılan pek çok çalışma ve bizim çalışmamızın verilerinin sonuçlarından yola çıkarak; leptinin periodontal sağlığın korunmasında önemli bir role sahip olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer molekül olan visfatin; 52 kDA ağırlığında olan ve 491 aminoasit tarafından genetik olarak kodlandığı bilinen bir protein yapıda bir adipokindir. Visfatin adiposit hücrelere oranla makrofajlardan daha fazla salgılandığı belirtilmiştir ve bu veri doğrultusunda visfatinin bir enflamatuvar belirteç olarak düşünülebileceği ifade edilmiştir (138). Visfatinin, endotoksinler tarafından aktive edilmiş nötrofillerden de salgılandığı ve nötrofil apoptozisini inhibe ettiği bildirilmiştir (135). Son yıllarda yapılan çalışmalar serumda yüksek visfatin seviyesinin diyabet, obezite, kanser, ateroskleroz, romatoid artrit, sepsis ve periodontal hastalıklar gibi enflamatuvar durumlarla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (137,139,140). Visfatinin periodontal inflamasyonda tükürük ve DOS seviyelerinin periodontal klinik parametrelerle ilişkili olarak arttığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (135,140). İnflamasyonda önemli bir parametre olarak kabul edilen visfatinin bu özelliğinin yanında mikrobiyolojik faktörlerle de ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (143,144).

Bizim çalışmamızda Visfatin değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. Grup II de Grup I de belirlenen ortalamalara göre, Grup IV de ise Grup III de belirlenen ortalamalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Periodontitisli gruplarda anlamlı derecede yüksek olmakla birlikte; çalışmamızın önemli bulgularından birisi de obez periodontitisli grupta tespit edilen visfatin seviyesinin obez olmayan periodontitisli grupta belirlenen ortalamalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğudur. Ayrıca çalışmamızda çalışma prensiplerine uygun olarak rastgele seçtiğimiz hasta popülasyonunda da yine obez periodontitisli bireylerden elde edilen SCD ve KAS değeri ortalamalarının; obez olmayan periodontitisli bireylerden elde edilen verilere oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda tükürük visfatin değerinin yaş, bel çevresi genişliği ve VKİ değerleri ile aynı zamanda bütün periodontal klinik parametrelerle (GI, PI,

SCD, BOP, KAS) pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Visfatinin bu araştırmanın sınırları içinde hem periodontal parametreler hem de obezite kriterleri ile pozitif korelasyongöstermesi; obez bireylerde periodontal hastalığın neden daha şiddetli görülebileceğinin açıklanmasında kullanılabilecek bir adipokin olduğu fikrini uyandırmaktadır. Dolayısıyla bu sonuçlar Visfatin'in obezite ile periodontitis arasındaki patofizyolojik ilişkinin açıklanmasında önemli bir molekül olduğu hipotezimizi doğrulamaktadır. Biyokimyasal parametreler açısından bakıldığında ise Visfatinin; TOK, NO ve OSİ değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği, Leptin ve TAOK'la ise negatif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir.

Bizim çalışma verilerimize paralel olarak Tabari ve ar. (135) 20 kronik periodontisili ve 20 periodontal sağlıklı bireyde yaptıkları ve cerrahi olmayan periodontal tedavilerde tükürük visfatin konsantrasyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında; tükürükte visfatin varlığının hem sağlıklı ve periodontitisli hasta grubunda tespit edildiğini ancak periodontitisli grupta anlamlı derecede daha yüksek konsantrasyonda bulunduğunu, visfatin konsantrasyonunun periodontal tedavi sonrası periodontitisli hasta grubunda anlamlı bir düşüş gösterdiğini bildirmişlerdir. Abolfazli ve ark. (141) kronik periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin tükürük ve serum visfatin konsantrasyonları üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında; periodontal tedavi sonrasında serum ve tükürük visfatin düzeylerinde bir azalma gözlendiğini ve tükürükteki azalmanın seruma oranla daha belirgin olduğunu rapor etmişlerdir. Raghavendra ve ark. (136) kronik periodontitiste DOS ve serum visfatin seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında; periodontal tedavi öncesi DOS ve serum visfatin seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu ve periodontal tedavi sonrası DOS ve serum visfatin seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Pradeep ve ark. (137) periodontitisli, gingivitisli ve sağlıklı bireylerde serum ve DOS visfatin seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında; DOS visfatin konsantrasyonunun sağlıklı hasta grubunda anlamlı derecede düşük olduğunu, serum ve DOS visfatin değerlerinin periodontitisli hasta grubunda peridontal parametrelerle arasında pozitif bir korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Özcan ve ark. (143) dişeti oluşu sırasında artmış visfatin düzeyinin Porphyromonas Gingivalis (P.gingivalis) ve Ebstein-Barr

Virüs (EBV) ile korelasyonlarını değerlendirdikleri ve bu alanda yapılan ilk çalışma olma özelliği taşıyan çalışmalarında, sağlıklı gruba göre periodontitisli hasta grubunda dişeti oluğu sıvısında visfatin seviyelerinde artış olduğunu, P.gingivalis ile visfatin seviyesi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu, yine EBV virüsü bulunan hasta grubunda da visfatin seviyesinde artış olduğunu bildirmişlerdir. zcan ve ark. (144) periodontal inflamasyonda tükürükte visfatin, chemerin ve progranulin seviyelerini inceledikleri çalışmalarında; periodontitisli hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek olmakla birlikte, gingivitis ve periodontitis gruplarında tükürük visfatin ve chemerin seviyelerinde artış olduğunu ve bu artışın periodontal parametrelerle de pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Pradeep ve ark. (241), kronik periodontitis ve tip 2 diabetli hastalar, periodontitisli hastalar ve periodontal açıdan sağlıklı bireylerde DOS ve serum visfatin konsantrasyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında; diabetli ve periodontitisli hastalar ile diabeti olmayan periodontitisli hastalarda serum ve DOS visfatin konsantrasyonlarının periodontal açıdan sağlıklı bireylerde daha yüksek olduğunu ve bu durumun da periodontal klinik parametrelerle pozitif korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir. Tabari ve ark. (140) sağlıklı ve periodontitisli hastalarda tükürük visfatin seviyelerini karşılaştıkları çalışmalarında periodontitisli hasta grubunda tükürük visfatin konsantrasyonunun anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ve klinik ataşman seviyesi ile de arasında pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Bütün bu çalışma sonuçları ve bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler doğrultusunda visfatinin, inflamatuvar hastalık ve durumlar ile periodontal inflamasyonun ilerlemesinde bununla birlikte periodontal hastalığın şiddetlenmesinde önemli bir role sahip olduğu sonucuna varılabilir.

Periodontal patolojilerde dişeti dokusunda açığa çıkan NO'in de aralarında bulunduğu reaktif radikallerin çeşitli mekanizmalar vasıtası ile periodontal dokularda hasara neden olabilecekleri öngörülmektedir (175). Bu araştırmada, periodontal hastalıkların başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı belirtilen reaktif nitrojen türlerinden NO'nun obez olan ve olmayan gruplarda tükürükteki varlığının gösterilmesi ve periodontal hastalığın klinik parametreleri ile olası ilişkilerinin araştırılması da amaçlanmıştır. Literatürlerde tükürük NO seviyeleri ve periodontal

hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların bulguları birbirleriyle uyumlu değildir. Çalışma bulguları arasındaki bu farklılığın tükürüğün oldukça karmaşık bir yapısının olmasına ve tükürük NO seviyelerinin pek çok faktör tarafından etkileniyor olmasına bağlayabiliriz. Her ne kadar tükürük elde edilmesi son derece kolay bir materyal olsa da tükürüğün miktarı, akış hızı ve içeriği; bilinen ve henüz bilinmeyen birçok faktörün etkisi altındadır. Üstelik tükürüğün içeriğinde yer alan ve tükürük bezlerinde gerçekleşen oral NO üretimi, nöral mekanizmanın da kontrolü altındadır. Hem santral hem de periferik nöral aktiviteler bu üretimi etkilemektedirler. Tükürük NO'nun en az dört kaynaktan üretildiği bilinmektedir, bu kaynaklar; sinir sonlanmaları, tükürük bezlerinin sekretuar hücreleri, tükürük bezlerinin endotelial hücreleri ve oral bakterilere reaksiyon esnasında makrofajlarca salgılanan NO olarak sayılabilir (177,178). Ayrıca beslenme alışkanlıkları da tükürüğün içeriğinde yer alan NO gibi üretimi birçok kaynaktan kontrol edilen moleküllerin seviyelerindeki değişimleri kompanse edebilecek önemli bir faktördür. Bu durumda periodontal açıdan antimikrobiyal özelliği son derece önemli olan tükürük NO seviyelerinin anlık ölçümü sağlıklı sonuçlar vermeyebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Günümüze kadar yapılan pek çok çalışmada NO'nun periodontal hastalıklar, odontojenik kistler, periapikal infeksiyonlar, oral mukozal enflamatuvar hastalıklar, tükürük bezi hastalıkları ve oral karsinomalar ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (179,183). Ancak yapılan çalışmalar NO'nun periodontal hastalık ve sağlıktaki rolünü net olarak ortaya çıkaramamıştır (176,177). NO'nun direkt veya indirekt yoldan bazı proinflatuar sitokinlerin üretimini etkileyerek hem periodontitis patogenezinde hem de alveoler kemik kaybı patogenezinde rol oynayabileceği rapor edilmektedir (177).

Bizim çalışmamızda NO değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. NO'nun Grup II de Grup I de belirlenen ortalamalara göre, Grup IV de ise Grup III de belirlenen ortalamalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Çalışmamızın önemli bulgularından bir diğeri de obez periodontitisli grupta belirlenen NO seviyesinin obez olmayan periodontitisli grupta belirlenen ortalamalara göre istatistiksel olarak yüksek olduğudur. Yine NO seviyesinin obez ve periodontal sağlıklı grupta, obez

olmayan ve periodontal sağlıklı grupta belirlenen ortalamalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. NO değerinin obez ve periodontal yönden sağlıklı grupta obez olmayan ve periodontal yönden sağlıklı gruba göre yüksek bulunması; obezitede NO'nun artması dolayısıyla da obezitede oksidatif hasarın artarak periodontal hastalığa yatkınlığı arttırabileceği fikrini uyandırmaktadır. Çalışmamızda tükürük NO değerinin yaş, bel çevresi genişliği ve VKİ değerleri ile aynı zamanda bütün periodontal klinik parametrelerle (GI, PI, SCD, BOP, KAS) pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Biyokimyasal parametreler açısından bakıldığında ise NO'nun, visfatin, TOK ve OSİ ile pozitif korelasyon gösterdiği, Leptin ve TAOK'la ise negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

Bizim çalışma verilerimize paralel olarak Reher ve ark. (178) sağlıklı ve periodontitisli hastalarda tükürük NO seviyesini değerlendirdikleri çalışmalarında, periodontitisli grupta NO seviyesinin sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek olduğunu ve NO seviyesinin artan cep derinliği ile arasında da pozitif korelasyon bulunduğunu rapor etmişlerdir. Poorsattar ve ark. (181) sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli hastalarının DOS ve tükürük nitrit, nitrat ve NO seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında periodontitisli hasta grubunda DOS ve tükürük NO seviyelerinin DOS'da daha yüksek olmak üzere; diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışma verilerini benzer şekilde; periodontal doku yıkımında NO'nun etkisinin değerlendirildiği bir başka çalışmada periodontal doku yıkımında NO'nun varlığı gösterilmiş ve bu varlığın periodontal doku yıkımı ile de arasında pozitif korelasyon gösterdiğini bildirilmiştir (175). Yine periodontitiste NO'nun periodontal parametrelerle arasındaki korelasyonları değerlendiren bir çalışmada periodontitis hastalarında artan cep derinliği ile NO seviyesi arasında pozitif korelasyon olduğu ve bununla birlikte cinsiyet açısından da kadınlarda NO seviyesinin erkeklere oranla daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (242). Periodontal sağlık ve hastalık durumlarında NO varlığının değerlendirildiği bir diğer çalışmada gingivitisli ve sağlıklı gruplara kıyasla periodontitisli hasta grubunda tükürük NO seviyesinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir (243). Bu çalışma verilerine paralel olarak; yapılan pek çok çalışmada NO'nun periodontitisli

hastalarda sağlıklı periodonsiyuma sahip hastalara göre tükürükte seviyesinin arttığı rapor edilmektedir. Bu çalışmalardan Meneka ve ark. (244) sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli hastalarda tükürük nitrit, nitrat ve NO seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında; ginigivitisli ve sağlıklı gruplara kıyasla periodontitisli hasta grubunda tükürük NO seviyesinin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yine Sundar ve ark. (245) sağlıklı, agresif periodontitisli ve kronik periodontitisli 60 hastanın tükürük ve serum NO seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında; agresif ve kronik periodontitisli hastalarda tükürük ve serum NO seviyelerinin sağlıklı hasta grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Hirose ve ark. (246) ise NO üretiminin periodontal dokulardaki yıkım üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; periodontal lezyonlarda makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler tarafından INOS yolu aracılığı ile NO üretiminin arttığını ve bu artışın periodontitisin ilerlemesine neden olduğunu bildirmişlerdir. Periodontitis patogenezinde NO'un etkisinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada sağlıklı, agresif periodontitisli ve kronik periodontitisli hastalarda serum NO seviyeleri karşılaştırıldığında; ginigivitisli ve sağlıklı gruplara kıyasla periodontitisli hasta grubunda serum NO seviyesinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir (247). Güllü ve ark. (248) kronik periodontitiste arginin ve NO arasındaki bağlantıyı ilk kez ortaya koydukları çalışmalarında; periodontitisli hastalarda serum NO seviyesinin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Lappin ve ark. (249) da periodontal doku yıkımında NO'nun etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında periodontitisli hastalarda NO'nun arttığını ve bu artışın periodontal doku yıkımı ile de arasında pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışma bulgularımızın aksine Aurer ve ark. (250) periodontal hastalıklarda NO seviyesini araştırdıkları çalışmalarında periodontal açıdan sağlıklı, agresif periodontitisli ve kronik periodontitisli gruplarda; hem agresif hem de kronik periodontitisli hasta gruplarında sağlıklı gruba kıyasla tükürük ve DOS NO seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Agresif ve kronik periodontitis hastalarının dişeti örneklerinde NO seviyesinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise; gingival örneklerde NO varlığının tespit edilemediği rapor

edilmiştir (251). Özer ve ark. (252) ise periodontal hastalıkların oluşum mekanizmasında arginin ve NO'nun etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; gingivitisli hasta grubunda NO seviyesinin anlamlı derecede yüksek olduğunu ve NO'nun periodontal doku yıkımı ve klinik parametreler ile arasında bir korelasyon olmadığını rapor etmişlerdir. Tüm bu sonuçlarda görüldüğü gibi NO etki mekanizması tam olarak anlaşılacakla birlikte periodontitis gelişiminde rol oynayabilmektedir. Bizim çalışma bulgularımızda tükürükte NO, periodontitisli hasta gruplarında artmaktadır. Diğer yandan NO'nun özellikle obez ve periodontal sağlıklı hasta grubunda, obez olmayan ve periodontal olarak sağlıklı hasta grubuna kıyasla yüksek olması; obezitede periodontal hastalığa yatkınlığın nedeninin NO olabileceği fikrini uyandırmaktadır.

ROT'un periodontal hastalığıdaki rolü değerlendirildiğinde, kollojende oksidasyona bağlı oluşan değişikliklerin dokular içerisine nötrofil migrasyonunu geciktirdiği, dokuların ROT üretme potansiyelini arttırdığı ve bu durumların periodontal hastalık patogeneğinde ön plana çıktığını söyleyebiliriz. Periodontitisli hastalarda, periodontal yönden sağlıklı bireylere göre oksidatif stres belirteçlerindeki artış ve antioksidan kapasitedeki düşüşün tespit edilmiş olması, periodontitis patogeneğinde ROT'un da önemli katkısı olduğunu bizlere düşündürmektedir. Hücreler, ROT'un neden olduğu oksidatif hasardan korunmak için antioksidan mekanizmalar bulundurmaktadırlar ve OS, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır (188). Periodontal hastalık varlığında oksidan/antioksidan dengenin bozulduğu, yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (207,210,212). TOK ölçümü de periodontal dokulardaki oksidatif hasarın bir belirteci olarak çalışmalarda değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda TOK değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. Tükürükte saptanan TOK değerinin obez periodontitisli grupta obez ve periodontal sağlıklı grupta belirlenen ortalamalara göre, obez olmayan periodontitisli grupta ise obez olmayan ve periodontal sağlıklı grupta belirlenen ortalamalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Çalışmamızda yaş ve tüm klinik periodontal parametrelerle (GI, PI, SCD, BOP, KAS) TOK arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Ancak VKİ

değeri ve bel çevresi genişliği ile TOK arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Biyokimyasal parametreler açısından bakıldığında ise TOK'un, visfatin, NO ve OSİ değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği, Leptin ve TAOK'la ise negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Bizim çalışma verilerimize paralel olarak; Baltacıoğlu ve ark. (253) agresif ve periodontitis hastalarında serum ve tükürükte lipit peroksidasyon, TOK ve TAOK seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında; tükürük MDA ile tükürük ve serum TOK ve oksidatif stres indeksi (OSİ) seviyelerinin agresif ve kronik periodontitisli gruplarda sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar tükürük ve serum TAOK seviyelerinin de periodontitisli hasta gruplarında sağlıklı hasta grubuna kıyasla daha düşük olduğunu, oksidatif stres parametrelerinin ise agresif periodontitis grubunda kronik periodontitisli gruba kıyasla daha yüksek seviyede olduğunu da rapor etmişlerdir. Aynı yazarlar bu çalışma verilerinin devamı şeklinde olan 30 kronik periodontitisli, 30 agresif periodontitisli ve 28 sağlıklı birey üzerinde DOS ve serumda TOK, RANKL ve osteoprotegerin seviyelerini değerlendirdikleri diğer çalışmalarında ise; serum ve DOS TOK seviyelerinin periodontitisli hasta gruplarında sağlıklı hasta grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ve agresif periodontitisli grupta da kronik periodontitisli gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (254). Ayrıca yazarlar TOK değerleri ile periodontal parametreler arasında da pozitif bir korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir. Wei ve ark. (194) ise 48 kronik periodontitisli 35 sağlıklı hasta üzerinde serum, tükürük ve DOS'ta TOK, süperoksitdismutaz (SOD) ve MDA seviyelerinin ölçüldüğü ve periodontitisli hastalara uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben 16. haftada ölçümlerin tekrarlandığı çalışmalarında; serum, tükürük ve DOS TOK ve SOD seviyelerinin kronik periodontitisli hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ve periodontal tedaviyi takiben yapılan ölçümlerde ise serum, tükürük ve DOS TOK ve SOD değerlerinde anlamlı bir azalma görüldüğünü rapor etmişlerdir. Dursun ve ark. (255) obez olan ve olmayan bireylerde serum ve DOS'ta TOK TAOK ve OSİ ile periodontal parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında obez grupta gingival indeks ve kanama indeksi değerlerinin sağlıklı

gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu, ancak obez ve obez olmayan sağlıklı gruplar arasında plak indeksi, sondlama derinliği ve klinik ataşman seviyesi değerleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Oksidatif stres parametreleri açısından değerlendirildiğinde ise DOS ve serum TAOK değerlerinin obez grupta daha düşük, serum ve DOS OSİ değerlerinin obez grupta daha yüksek olduğunu, DOS TOK değerlerinin obez kadınlarda daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Yapılan bu çalışmalar ve bizim çalışma verilerimizin sonuçlarına dayanarak periodontal inflamasyonda ortaya çıkan serbest radikallerin, doku yıkımına yardımcı olan önemli moleküller olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızın tükürük TOK düzeyleri ile ilgili bulguları değerlendirildiğinde obezitenin ve kronik periodontitisin sinerjik bir etkileşimle lokal ve sistemik total oksidatif düzeyi dolayısıyla da oksidatif stresi arttırdığını söyleyebiliriz.

TAOK ölçümü, antioksidanların tek tek seviyelerinin ölçümünden daha değerli bilgiler veren bir yöntemdir. TAOK, incelenen tüm biyolojik örneklerdeki henüz tam keşfedilmemiş antioksidanlar da dahil olmak üzere, antioksidanların total etkisini yansıtan bir parametredir (207). Ayrıca antioksidanlar arasındaki sinerjistik veya antagonistik etkileşimleri de yansıtabilmektedir (194,207). Güncel ve güvenilir olmasının yanı sıra, farklı antioksidanların serum ve plazma konsantrasyonlarının ölçümünün zaman alıcı, pahalı ve karmaşık teknikler gerektirmesi nedeniyle toplam antioksidan değeri veren TAOK ölçümü yaygınlaşmaktadır (196,212). Ancak periodontal hastalıklar ile TAOK arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların verileri birbirleri ile uyumlu değildir.

Bizim çalışmamızda TAOK değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Tükürükte saptanan TAOK değerinin obez ve periodontal sağlıklı grupta obez periodontitisli grupta belirlenen ortalamalara göre, obez olmayan ve periodontal sağlıklı grupta ise obez olmayan periodontitisli grupta belirlenen ortalamalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca yaş değerleri ile tüm klinik periodontal parametrelerle (GI, PI, SCD, BOP, KAS) TAOK değeri arasında negatif korelasyon görülmüştür. Bel çevresi genişliği ve VKİ değerleri açısından ise anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Biyokimyasal parametreler açısından bakıldığında ise TOAK'un,

visfatin, NO, TOK ve OSİ değerleri ile negatif korelasyon gösterdiği, Leptin ile ise pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Bizim alışma verilerimize paralel olarak; Brock ve ark. (196) periodontitisli ve periodontal sağlıklı bireylerde lokal olarak tükürükte ve DOS'ta, sistemik olarak da serum ve plazmada TAOK'u değerlendirdikleri çalışmalarında; sağlıklı gruba kıyasla periodontitisli grupta DOS TAOK seviyelerinin daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Tükürük TAOK seviyesinin ise periodontitisli grupta serum TAOK seviyesine oranla daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Abou Sulaiman ve ark. (256) ise sigara içmeyen kronik periodontitisli bireylerde C vitamini kullanımının TAOK zerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında; kronik periodontitisli hastalarda tedavi ncesi TAOK seviyesinin düşük olduğunu, periodontal tedaviden 1 ay sonrasında ise TAOK seviyesinde bir artış gözlendiğini rapor etmişlerdir. Bu alışma verilerine paralel olarak Novakovic ve ark. (257) periodontal tedavi ve doku iyileşmesi açısından tükürük antioksidanlarının periodontal biyomarkır olarak değerlendirildiği çalışmalarında; periodontitisli hasta grubunda diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi dzleştirmesi uygulandıktan 1 ay sonra TAOK ve glutatyon peroksidaz seviyelerinde anlamlı bir atış ve MDA seviyesinde anlamlı bir azalma görüldüğünü rapor etmişlerdir. Guentsch ve ark. (258) ise periodontitis hastalarında sigara kullanımı ve periodontal tedavinin tükürük lipit peroksidasyon ve TAOK seviyeleri üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; sağlıklı gruba kıyasla periodontitisli hasta grubunda TAOK seviyesinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca periodontitisli grupta sağlıklı gruba göre daha fazla lipid peroksidasyonu görüldüğünü ve bu etkinin sigara içenlerde daha fazla olduğunu, cerrahi olmayan periodontal tedavinin malondialdehit (MDA) seviyesinde de anlamlı bir azalma sağladığını da rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada da kronik periodontitis hastalarının tükürüklerinde alveoler kemik kaybı ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi değerlendirilmiş ve tükürük TAOK ve glutatyon peroksidaz (GPx) seviyelerinin periodontitisli grupta sağlıklı gruba kıyasla daha düşük olduğu rapor edilmiştir (259). Baltacıoğlu ve ark. (253) agresif ve periodontitis hastalarında serum ve tükürükte lipit peroksidasyon, TOK ve TAOK seviyelerini değerlendirdikleri

çalışmalarında; tükürük ve serum TAOK seviyelerinin periodontitisli hasta gruplarında sağlıklı hasta grubuna kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışma bulgularımızın aksine görüş bildiren çalışmalarda ise; Guarnieri ve ark. (260) çalışmalarında sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylerdeki TAOK düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamadığını rapor etmişlerdir. Su ve ark. (261) ise periodontitisli hastalarda tükürük TAOK seviyesinde yükselme olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmamızın tükürük TAOK düzeyleri ile ilgili bulguları önceki çalışmaların büyük bir kısmının bulgularıyla uyumludur. Araştırmamızın tükürük TAOK düzeyleri ile ilgili bulguları değerlendirildiğinde obezitenin ve kronik periodontitisin sinerjik bir etkileşimle lokal ve sistemik total antioksidan kapasiteyi düşürdüğünü söyleyebiliriz. Ya da antioksidan kapasitenin azalmasının bu kronik hastalıklara yatkınlığı arttırabileceği sonucuna varılabilir. Başka bir deyişle hastalarda oksidatif durumdaki artış ve antioksidan kapasitedeki azalmanın, obezite gibi pek çok sistemik ve kronik hastalığın oluşmasına da zemin hazırlayan biyolojik bir durum olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda yaş, bel çevresi genişliği ve VKİ değeri parametreleriyle periodontal indeks parametreleri (GI, PI, SCD, KAS, BOP) arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Yaş ilerledikçe, bel çevresi genişliği arttıkça ve VKİ değeri arttıkça periodontal parametrelerin değerlerinde de artış görülmüştür.

Bizim çalışma verilerimize paralel olarak Saito ve ark. (87) 241 sağlıklı Japon üzerinde yaptıkları çalışma ile ilk kez insanlarda obezite ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada VKİ, vücut yağ oranı ve bel çevresi genişliği ile sondlanabilir cep derinliği arasında pozitif bir korelasyon görüldüğü rapor edilmiştir. Yine 2011 yılında yayınlanan bir meta analizde periodontitis, VKİ ve obezite arasında kuvvetli bir ilişki olduğu; obez bireylerde periodontitis görülme riskinin 1,81 kat, aşırı kilolu bireylerde ise 1,27 kat arttığı bildirilmiştir (75). Obez bireylerde cinsiyetin periodontitis gelişimi üzerine etkisinin değerlendirildiği bir kohort çalışmasında; erkeklerde VKİ 25-30 arası ve VKİ \geq 30'dan fazla olan bireylerde VKİ \leq 22 olan bireylere kıyasla periodontal hastalık gelişme oranı 1.30 ve 1.44 daha fazla iken; kadınlarda bu oranın 1.70 ve 3.24 kere

daha fazla olduğu bildirilmiştir(104). Bu çalışmaya paralel olarak Pataro ve ark. (106) Brezilya’da obez kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında normal VKİ’li gruba kıyasla obez kadınlarda periodontitis görölme riskinin 3,4 kat fazla olduğunu rapor etmişlerdir.

Muñoz-Torres ve ark. (262) 149 hasta üzerinde bel çevresi genişliği, bel kalça oranı ve ataşman kaybını değerlendirdikleri çalışmalarında bel çevresi genişliği yüksek olan hastaların ağızlarında kalan diş sayısını 10-19, bel çevresi genişliği normal olan hastaların ise ağızlarında kalan diş sayısını 20-32 olarak belirlemişlerdir. Bel evresi genişliği artışı ile periodontitis şiddeti arasında da pozitif korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir. Bel kalça oranı yüksek olan bireylerde de periodontitis şiddetinin normal bel kalça oranına sahip bireylere oranla daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Palle ve ark. (263) da bu çalışmada elde edilen verilere ve bizim hasta verilerimize benzer şekilde 201 periodontitisli hastada bel çevresi genişliği ile VKİ değerlerinin, periodontitis hastalarında sondlama derinliği ve ataşman seviyesi ile aralarındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında; bel çevresi artışı ve VKİ > 30 olan hastalarda sondlama derinliğinin arttığını ve klinik ataşman seviyesinde artış olduğunu yani periodontal parametreler ile arasında pozitif korelasyon göröldeğünü bildirmişlerdir. Gorman ve ark. (264) da benzer şekilde; 893 erkek hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında VKİ>30 olan ve bel çevresi genişliği artmış bireylerde, VKİ<30 olan ve bel çevresi genişliği normal olan bireylere kıyasla sondlanabilir cep derinliği değerlerinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Jimenez ve ark. (265) alışmalarında VKİ değerleri 30’un üzerinde olan hastaların VKİ değerleri 18,5-24,9 arasında olan hastalara kıyasla periodontal hastalığa yakalanma riskinin artmış olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı şekilde artmış bel çevresi genişliği ve bel kalça oranının da periodontal hastalığa yakalanma riskini arttırdığını bildirmişlerdir.

Bizim alışma verilerimizin aksine bel çevresi genişliği ve VKİ değerlerinin periodontal hastalıklar üzerinde etkisinin olmadığını rapor eden çalışmalar da mevcuttur. Saxlin ve ark. (117) yaşları 30-59 arasında değerşen 396 bireyde yaptıkları 4 yıllık bir çalışmada aşırı kiloluluk ($26 < \text{VKİ} < 30$) ve obezite halinin periodontal cep derinliği artan diş sayısı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını rapor etmişlerdir. De Castilhos ve ark. (266) da 15-23 yaş arasındaki obez bireyler

üzerinde yaptıkları çalışmalarında; diş taşı oluşumunun bu bireylerde daha fazla görüldüğünü rapor etmişlerdir. Ancak VKİ, bel çevresi genişliği ve cinsiyetin periodontal parametreler ile aralarında anlamlı bir farklılık görülmediğini bildirmişlerdir. Yine Han ve ark. (100) da 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada periodontal hastalık ve VKİ arasında bir ilişki olmadığını, ancak obez bireylerde abdominal obezitenin periodontitisle ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Çalışmamıza tüm hasta gruplarını dahil ettiğimiz (n = 78) zaman elde ettiğimiz veriler ile sadece obez grupları (Grup I + Grup II (n = 38)) kendi içlerinde değerlendirdiğimizde benzer şekilde yine leptinin TAOK ile pozitif korelasyon; visfatin, NO ve TOK ile aralarında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi. Bu da leptinin periodontal inflamasyonda koruyucu rol üstlendiği fikrini desteklemeyebilmektedir. Diğer yandan tüm hasta grupları dahil edildiğinde elde ettiğimiz korelasyonlar ile yalnızca periodontitisli hasta gruplarını birleştirdiğimizde (obez olan ve olmayan) elde ettiğimiz sonuçlarda farklılıklar dikkati çekmektedir. Bu grupta yalnızca leptin'in TAOK ile negatif yönde ilişkide olduğu gözlemlenmiştir. Söylemez ve ark. (267) sağlıklı bireyler arasında VKİ ölçütlerine göre VKİ >35 (n=29, Grup I), VKİ = 25–30 arasında (n=29, Grup II) ve VKİ < 25 (n=29, Grup III) olan 87 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında leptin, adiponektin düzeyleri ile total antioksidan kapasite (TAOK) ve total oksidan kapasite (TOK) düzeylerinin etkilerini değerlendirmişler ve çalışma sonucunda Leptin ile TOK ve OSİ arasında pozitif, TAOK ile arasında ise negatif korelasyon görüldüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca leptinin VKİ ve bel çevresi genişliği ile arasında pozitif korelasyon görüldüğünü bildirmişlerdir. Leptinin TAOK ile arasında negatif korelasyon olduğunu gösteren bir diğer çalışmada Horoz ve ark. (268) hemodiyaliz hastalarında serum leptin ve oksidatif durum parametrelerini değerlendirmişler ve leptin, total peroksit ve OSİ değerlerinin hemodiyaliz hastalarında arttığını, TAOK değerlerini ise düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Bu sonuçlar ile yazarlar hiperleptineminin oksidatif stresi artırarak hemodiyaliz hastalarında hiperinflamatuvar cevaba neden olabileceği sonucuna varmışlardır. Shen ve ark. (269) hiperglisemi krizlerinde serum leptin ve oksidatif stres düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında; serum leptin, SOD ve TAOK seviyesinin sağlıklı gruba kıyasla diabeti olan grupta anlamlı

derecede düşük olduğunu, insülin tedavisi ardından değerlendirildiğinde ise serum leptin, SOD ve TAOK seviyesinde artış görüldüğünü, MDA seviyesinde ise anlamlı bir azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Tedavi öncesi değerlendirmede leptin ve MDA arasında güçlü pozitif korelasyon, tedavi sonrasında ise leptin ve MDA arasında negatif korelasyon görüldüğünü bildirmişlerdir. Yazarlar bu çalışma sonunda oksidatif stresin leptin seviyesinin regülasyonunda önemli bir etken olabileceği sonucuna varmışlardır. Bu veriler bizim çalışmamızda periodontitisli grupları kendi içlerinde değerlendirdiğimizde bulduğumuz sonuçları doğrular niteliktedir. Bu grupta bulduğumuz korelasyonlar muhtemelen obeziteden kaynaklanmaktadır. Çünkü gruba dahil edilen tüm hastalar periodontal olarak etkilenmiş periodontitisli hastalardır. Bu farklılığın nedeninin obezitede azalan antioksidan kapasitenin leptin tarafından tolere edilmeye çalışılmasıyla ilgili olabileceğini; dolayısıyla leptinin bilinmeyen mekanizmalarla obezitede de yine koruyucu rolüyle ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürlerde leptin ve visfatinin oksidatif stres belirteçleriyle olan ilişkisinin periodontal dokularda veya DOS ve tükürük gibi oral sıvılarda birlikte değerlendirildiği tek çalışma Özcan ve ark. (144)'nın çalışmasıdır. Bu çalışmada periodontal inflamasyonda tükürükte visfatin, chemerin ve progranulin seviyeleri değerlendirilmiş ve periodontitisli hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek olmakla birlikte, gingivitis ve periodontitis gruplarında tükürük visfatin, MDA ve chemerin seviyelerinde artış olduğunu ve bu artışın periodontal parametrelerle de pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Yazarlar periodontitisli gruplarda artan visfatin seviyesinin oksidatif hasara yol açtığını; bu durumun sonucunda da lipit peroksidasyon ürünü olan MDA'nın seviyesinin arttığını bildirmişlerdir.

Literatürlerde obez olan ve olmayan peiodontitisli hastalarda tükürükte adipokinlerin ve oksidatif stres belirteçlerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmadığından, adipokin ve oksidatif stres belirteçlerinin sistemik enflamatuvar durumlar üzerine etkilerinin değerlendirdiği çalışmaların bulgularını incelemenin; çalışmamızda obezite ve oksidatif belirteçlerin kronik enflamatuvar bir durum olan periodontitis üzerindeki patofizyolojik etki mekanizmasını anlayabilmemiz açısından yol gösterici olabileceğini öngörmekteyiz.

Leptinin sistemik durumlarda oksidatif stres belirteçleri olan ilişkilerini değerlendiren çalışma bulguları açısından bakıldığında farklı sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. İnflamatuvar hastalıklarda, viral ve bakteriyel infeksiyonlarda leptin düzeyinin arttığı, otoimmün hastalıklarda ise düştüğü bildirilmiştir (121,122,126). Ku ve ark. (270) çalışmalarında artmış leptin düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite için bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Bazı deneysel çalışmalarda ise bu çalışma verilerinin aksine leptinin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu bir etkisi olduğu rapor edilmiştir (271-273). Koca ve ark. (274) da tip 1 ve tip 2 diyabetin patogenezinde oksidatif stresin rol ve leptinin olası etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında Leptin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamadığını ancak tüm gruplarda leptin seviyesi ile VKİ değeri arasında güçlü pozitif korelasyon görüldüğünü rapor etmişlerdir.

Ocak ve ark. (275) kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum NO, leptin ve adiponektin seviyesini değerlendirdikleri çalışmalarında serum NO seviyesinin böbrek transplantasyonlu hastalarda kronik böbrek yetmezliği olan hastalara kıyasla daha yüksek seviyede olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar bu çalışma sonucunda böbrek transplantasyonlu hastalarda artan inflamasyon ve değişen adipostokin ve NO seviyelerinin, bu hastalarda çok sık görülen KVH için bir risk faktörü olabileceği sonucuna varmışlardır. Bu çalışma verilerinin aksine Basati ve ark. (276) koroner arter hastalığı olan, stabil ve stabil olmayan anjina atakları olan bireylerde plazma leptin, homosistein ve NO düzeylerini inceledikleri çalışmalarında; leptin ve homosistein düzeylerinin stabil olmayan anjina hastalarında daha yüksek olduğunu, NO seviyesinin ise daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Leptin ve homosisteinin koroner arter hastalıkları ile pozitif korelasyon gösterdiğini, NO'nun ise negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Yazarlar leptinin bazı atrojenik etkilerinin homosistein ve NO seviyelerini etkileyebildiği sonucuna varmışlardır. Bu çalışmanın verileri bizim obez grupları birlikte değerlendirdiğimizde elde ettiğimiz leptin ve NO arasındaki negatif korelasyon varlığını destekler niteliktedir.

Visfatinin sistemik durumlarda oksidatif stres belirteçleri ile olan ilişkilerini değerlendiren çalışma bulguları açısından bakıldığında da, farklı sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. Joo ve ark. (277) insan leyomyomlarında leptin, visfatin, endotelyal

nitrik oksit sentaz ve vasküler endotelyal büyüme faktörünün diferansiyel ekspresyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında; uterin leyomyoması olan ve sağlıklı myometriyumlu hastalarda leptin ve visfatin ekspresyonları açısından istatistiksel bir farklılık görülmediğini, ancak uterin leyomyoması olan hastalarda endotelyal NOS ekspresyonunun anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma bizim tüm hasta gruplarını değerlendirdiğimizde elde ettiğimiz visfatin ve NO arasındaki pozitif korelasyon bulgumuzu doğrular niteliktedir.

Chen ve ark. (278) 31 obez erkek ve 30 normal kilolu erkek hastada visfatin ve oksidatif stresin endotelyal progenitör hücreler üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; obez hastaların serum visfatin seviyelerinde artış görüldüğünü bildirmişlerdir. Obez bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla serum SOD, TAOK ve glutasyon peroksidaz seviyelerinde azalma ve MDA seviyesinde ise artış olduğu rapor edilmiştir. Chelchowska ve ark (279) yenidoğan bebeklerde sigara içme ve içmeme durumunun kordon kanındaki adiponektin ve visfatin seviyelerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; sigara içen annelerin yenidoğmuş bebeklerinin kordon kanında sigara içmeyen annelerin yenidoğan bebeklerindeki ölçümlere kıyasla visfatin ve TOK seviyesinin yüksek olduğunu, adiponektin ve TAOK seviyelerini ise anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmaların bulguları obez grupları birlikte değerlendirdiğimizde (obez sağlıklı ve obez periodontitisli) elde ettiğimiz verilerle, tüm hasta gruplarını birlikte değerlendirdiğimizde elde ettiğimiz visfatin ve TOK arasında pozitif, visfatin ve TAOK arasındaki negatif korelasyon verilerimizle paralel sonuçlar göstermektedir.

Elde ettiğimiz bütün verilere ve literatürlerde yer alan birçok çalışmada obezitenin pek çok kronik hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, obez bireylerde artmış kronik enflamatuvar hastalık görülme riskinin mekanizması halen net olarak aydınlatılamamıştır. Ancak elde edilen veriler, obezite ile ilişkili enflamatuvar hastalıklardan sorumlu temel mekanizma olarak aşırı yağ depolanmasının tetiklediği kronik inflamasyon ve artmış oksidatif stresi işaret etmektedir.

Kronik enflamatuvar hastalıklarda, leptin, visfatin ve oksidatif stres arasındaki ilişki oldukça kompleks ve çözümü zor bir problem gibi görünmektedir. Dolayısıyla ilerde daha geniş hasta popülasyonu kullanılarak ve daha fazla veri tabanı oluşturularak yapılacak çalışmalarının bu kompleks mekanizmanın açığa kavuşturulmasında rol oynayabileceğini değerlendirmekteyiz.



5. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında; daha önce periodontal dokular üzerine etkileri birlikte hiç değerlendirilmemiş olan adipokinlerden Leptin, Visfatin ve Oksidatif Stres belirteçlerinin (NO, TOK, TAOK, OSİ) obez olan ve olmayan periodontitisli hastalarda periodontal parametrelerle olan ilişkileri klinik veriler üzerinden, birbirleri ile aralarındaki etkileşimleri ise tükürükte ELISA yöntemiyle değerlendirilmiştir. Çalışmamıza obez ve periodontal sağlıklı (Grup I) 20 birey, obez periodontitisli (Grup II) 18 birey, obez olmayan periodontal sağlıklı (Grup III) 20 birey ve obez olmayan periodontitisli (Grup IV) 20 birey; toplam 78 birey dahil edilmiştir. Elde edilen klinik ve biyokimyasal bulgular incelendiğinde şu sonuçlara varılmıştır:

1. Çalışmamızın ilk sonuçlarından birisi tükürükte Leptin seviyesinin önceki çalışmalarla uyumlu olarak periodontal olarak sağlıklı bireylerde; periodontitisli bireylere oranla daha yüksek seviyede tespit edilmesidir. Diğer yandan Leptin seviyesi obez olup olmama durumuna göre değerlendirildiğinde tükürükte belirlenen Leptin seviyelerinde bir farklılık gözlenmemektedir. Ayrıca Leptin seviyesinin VKİ değeri ve Bel çevresi genişliği değeri ile arasında bir ilişkili bulunmaması da bu bulguyu desteklemektedir. Dolayısıyla Leptin'in obez olan ve olmayan periodontitisli hastalarda periodontal doku yıkımına yardımcı olabilecek bir faktör olmadığını düşünmekteyiz.
2. Çalışmamızın bir diğer sonucu tükürükte Visfatin seviyesinin periodontitisli hastalarda periodontal olarak sağlıklı bireylere oranla yüksek seviyede gözlenmesidir. Bu bulgu önceki çalışmalarla da uyumludur. Ayrıca Visfatin ile tüm periodontal klinik parametreler arasında görülen pozitif korelasyonlar bu bulguyu desteklemektedir. Dolayısıyla Visfatin'in periodontal inflamasyonda rol oynayan önemli bir adipokin olduğunu düşünmekteyiz.
3. Çalışmamızın önemli bulgularından bir diğeri Visfatin'in obez periodontitisli olan hastalarda tespit edilen seviyesinin obez olmayan hastalarda tespit edilen seviyelere göre yüksek seviyede olmasıdır. Bu durum obez bireylerde

periodontal hastalığın neden daha şiddetli görülebileceğinin açıklanmasında kullanılabilecek bir adipokin olduğu fikrini uyandırmaktadır. Ayrıca çalışmamızda çalışma prensiplerine uygun olarak rastgele seçtiğimiz hasta popülasyonunda bile obez periodontitisli bireylerden elde edilen SCD ve KAS ortalamalarının; obez olmayan periodontitisli bireylerden elde edilen verilere oranla daha yüksek olmasıyla uyumlu bir bulgudur. Dolayısıyla bu sonuçlar Visfatin'in obezite ile periodontitis arasındaki patofizyolojik ilişkinin açıklanmasında önemli bir molekül olduğu hipotezimizi doğrulamaktadır.

4. Çalışmamızda obez olan ve olmayan tüm periodontitisli bireylerde tükürükte NO ve TOK seviyesinin; obez olan ve obez olmayan tüm periodontal olarak sağlıklı bireylere oranla yüksek seviyede olduğu tespit edildi. Bu durum daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak oksidatif hasarın periodontal doku hasarındaki önemini göstermektedir.
5. Oksidatif hasarın artmasına paralel olarak çalışmamızda gözlenen bir diğer sonuç tüm periodontitisli bireylerde (obez olan ve obez olmayanlar dahil) TAOK'un azalmasıdır. Bu durum periodontitiste gözlenen antioksidan savunmanın zayıflamasının oksidatif yıkıma olan katkısını bildiren literatür çalışmalarıyla uyumludur. TOK'un artması TAOK'un azalması dolayısıyla OSI'nin tüm periodontitisli hastalarda yükselmesi; oksidan/antioksidan dengenin bozulması ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi bir kez daha göstermiştir.
6. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bir diğer önemli sonuç ise tükürükte NO seviyesinin obez olan periodontal olarak sağlıklı bireylerde; obez olmayan periodontal olarak sağlıklı bireylere oranla yüksek seviyede tespit edilmesidir. Bu durum obez bireylerde obezitenin oksidatif hasarın artmasına neden olduğunu gösteren önceki yapılan çalışmalarla uyumludur. Bu durum obez bireylerde periodontal hastalığa yatkınlık için NO'nun önemli bir faktör olabileceği fikrini uyandırmıştır.

7. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde tükürükte belirlenen Leptin'in; NO ve TOK ile negatif yönde, TAOK ile ise pozitif yönde ilişkili olması bu adipokinin periodontal hastalıkta koruyucu rol üstlendiği fikrini desteklemektedir. Diğer yandan Visfatin'in; NO ve TOK ile pozitif yönde, TAOK ile negatif yönde tespit edilen ilişkisi bu adipokinin doku yıkımında rol oynayan bir molekül olabileceği literatür bilgilerini doğrulamaktadır.
8. Leptin'in tüm periodontal parametrelerle negatif ilişkide olması, Visfatin'in ise tam tersi olarak tüm periodontal parametrelerle pozitif yönde ilişkili olduğunun gözlenmesi bu iki adipokinin farklı mekanizmalarda rol üstlendiğinin bir diğer göstergesidir.
9. Çalışmamızda Leptin seviyesinin VKİ değeri ve bel çevresi genişliği değeri ile arasında hiçbir ilişki tespit edilmemesi, Visfatin'in ise VKİ değeri ve bel çevresi genişliği değeri ile pozitif ilişkili olması çalışmamızın bir diğer önemli sonuçları arasında yer almaktadır. Bu durum Leptin'in her ne kadar obezite ile ilişkili bir adipokin olsa da; seviyesindeki değişimin obezite ile ilgili parametrelerden bağımsız olduğu fikrini uyandırmaktadır. Diğer yandan Visfatin seviyesinin VKİ değeri ve bel çevresi genişliği değeri ile pozitif yönde ilişkili olması obezitenin periodontal hastalıkta etkili olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak periodontitiste tükürükte Leptin seviyesinin düşmesi, Visfatin seviyesinin ise yükselmesi bu adipokinlerin patogeneizde farklı rol oynadıklarını göstermektedir. Obez olan periodontitisli hastalarda tükürükte Visfatin ve NO'nun obez olmayan periodontitisli hastalara oranla yüksek seviyede gözlenmesi; periodontitis ile obezite arasındaki patofizyolojik mekanizmanın açıklanmasında sonraki çalışmalar için yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

1. Blasco-Baque V., Garidou L., Pomié C., Escoula Q., Loubieres P., Le Gall-David S., and at all. [Periodontitis induced by Porphyromonas gingivalis drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response.](#) Gut. 2016, Feb.
2. Frodge BD., Ebersole JL., Kryscio RJ., Thomas MV., Miller CS. Bone remodeling biomarkers of periodontal disease in saliva. Journal of periodontology, 2008,79:1913-1919.
3. Katrin M., Jaedicke M., Preshaw & John J. Taylor. Salivary Cytokines As Biomarkers Of Periodontal Diseases Periodontol 2000, 2016, Vol. 70, 164–183.
4. Del Parigi A., De Groot LJ., Beck-Peccoz P., Chrousos G., Dungan K., Grossman A., and at all. [Definitions and Classification of Obesity.](#) Endotext South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2010.
5. Falagas ME., Kompoti M. Obesity and infection. Lancet Infect. Dis. 2006, 6: 438–446.
6. Suresh S., Mahendra J. [Multifactorial relationship of obesity and periodontal disease.](#) J Clin Diagn Res. 2014, Apr;8(4):ZE01-3.
7. Crnobraja V., Srdic B., Stokic E., Dujmovic F. Andrejic B. Analysis of obesity prevalence in students from Novi Sad. Med Pregl. 2012, 65(3-4):133- 137.
8. Meron Selassie BA., Ashish C. Sinha MD. The epidemiology and etiology of obesity: A global challenge. Best practice & research. Clinical anaesthesiology, 25:1-9, 2011.
9. Sobaniec H., Sobaniec W., Sendrowski K., Sobaniec S., Pietruska M. [Antioxidant activity of blood serum and saliva in patients with periodontal disease treated due to epilepsy.](#) Adv Med Sci. 52 Suppl 2007,1:204-206.

10. Butiugin IA., Kornilova NV., Abramov OV. [Comparative effectiveness study of local antioxidants in complex treatment of chronic periodontal disease.](#) Stomatologiya (Mosk). 2013, 92(1):31-34.
11. Azuma T., Tomofuji T., Endo Y., Tamaki N., Ekuni D., Irie K., Kasuyama K., Kato T., Morita M. Effects of exercise training on gingival oxidative stress in obese rats. Archives of oral biology, 2011, 56:768-774.
12. Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF. Principles of periodontology. Periodontology 2000, 2013, 61: 16-53.
13. Armitage Gary C., Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases, Periodontology 2000, 2004, 34, 9-21.
14. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. Australian Dental Journal, 2009, 54:11-26.
15. Kinane D.F., Peterson M., Stathopoulou P.G., Environmental and other modifying factors of the periodontal disease, Periodontology 2000, 2006, 40, 107- 119.
16. Joseph F., Fiorellini and Panagiota G. Anatomy of periodontium. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA eds. Carranza's Clinical Periodontology. 12th ed. Elsevier Saunders; 2015, p: 9-36.
17. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. Journal of periodontology. 2008 Aug;79(8 Suppl):1560-8.
18. Kinane F.D., Causation and pathogenesis of periodontal disease. Periodontol 2000, 2001,25, 8-20.
19. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour GJ. The immunopathogenesis of periodontal disease. Aust Dent J 2009; 54 Suppl 1: 2-10.
20. Slots, J. Periodontology: past, present, perspectives. Periodontol 2000. 2013, 62 (1). 7-19.
21. Baelum, V., Lopez, R. Periodontal disease epidemiology-learned and unlearned? Periodontol 2000. 2013, 62 (1). 37-58.
22. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. Periodontology 2000. 2005;38:135-87.
23. Novak JR, Novak FM. Classification and epidemiology of periodontal diseases. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA eds.

Carranza's Clinical Periodontology. 15th ed. China: Elsevier Saunders; 2015, p: 45-62.

24. Genco, R. J., Borgnakke, W. S. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2013, 62 (1). 59-94.
25. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *Journal of clinical periodontology*. 2009 Jun;36(6):458-67.
26. [No authors listed] [American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions](#). *J Periodontol*. 2015 Jul;86(7):835-8.
27. Domnisch H., Kerschull M. Chronic periodontitis. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA eds. *Carranza's Clinical Periodontology*. 15th ed. China: Elsevier Saunders; 2015, p: 309-317.
28. Scapoli L, Girardi A, Palmieri A, Testori T, Zuffetti F, Monguzzi R, Lauritano D, Carinci F. [Microflora and periodontal disease](#). *Dent Res J (Isfahan)*. 2012 Dec;9(Suppl 2):S202-6.
29. Siqueira JF Jr, Rôças IN. [Bacterial pathogenesis and mediators in apical periodontitis](#). *Braz Dent J*. 2007;18(4):267-80. Review.
30. Torrungruang K, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Sutdhibhisal S, Nisapakultorn K, Vanichjakkong O, et al. Risk indicators of periodontal disease in older Thai adults. *Journal of periodontology*. 2005 Apr;76(4):558-65.
31. Van Dyke TE. [The management of inflammation in periodontal disease](#). *J Periodontol*. 2008 Aug;79(8 Suppl):1601-8.
32. Saygun I, Kubar A, Ozdemir A, Slots J. [Periodontitis lesions are a source of salivary cytomegalovirus and Epstein-Barr virus](#). *J Periodontal Res*. 2005 Apr;40(2):187-91.
33. Slots J, Saygun I, Sabeti M, Kubar A. [Epstein-Barr virus in oral diseases](#). *J Periodontal Res*. 2006 Aug;41(4):235-44.
34. Saygun I, Yapar M, Ozdemir A, Kubar A, Slots J. [Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus type 1 in periodontal abscesses](#). *Oral Microbiol Immunol*. 2004 Apr;19(2):83-7.

35. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol* 2008; 79(8 Suppl): 1569-1576.
36. D'aiuto, F., Parkar, M., Andreaou, G., Suvan, J., Brett, PM. Ready, D., Tonetti, MS. Periodontitis and systemic inflammation: Control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *Journal of Dental Research*, 2004, 83: 156-160.
37. Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM, Ren D, Weissfeld L, Kritchevsky SB, Harris T, Kurella M, Satterfield S, Visser M, Newman AB. Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2005, 53:1532-1537.
38. Tanner AC, Kent JR, Kanasi E, Lu SC, Paster BJ, Sonis ST, Murray LA, Van Dyke TE. Clinical characteristics and microbiota of progressing slight chronic periodontitis in adults. *Journal of clinical periodontology*, 2007, 34:917-930.
39. Kinane DF, Bartold PM. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontology* 2000, 2007, 43: 278-293.
40. Nares S. The genetic relationship to periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2003;32. 36-49.
41. Petersen, P. E., Ogawa, H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontol* 2000. 2012, 60 (1). 15-39.
42. Hugoson, A., Norderyd, O. Has the prevalence of periodontitis changed during the last 30 years? *J Clin Periodontol*. 2008, 35 (8 Suppl). 338-345.
43. Weidlich, P., Cimoos, R., Pannuti, C. M., Oppermann, R. V. Association between periodontal diseases and systemic diseases. *Braz Oral Res*. 2008, 22 Suppl 1. 32-43.
44. Gurav, A., Jadhav, V. Periodontitis and risk of diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2011, 3 (1). 21-28.
45. James E., Hinrichs and Kostakis G. Classification of diseases and conditions affecting the periodontium. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA (Eds). *Carranza's Clinical Periodontology*, 12th edit. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2015, 45-62.

46. Aas, J. A., Paster, B. J., Stokes, L. N., Olsen, I., Dewhirst, F. E. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* 2005, 43 (11). 5721-5732.
47. Arteaga-Guerra JJ, Cerón-Souza V, Mafla AC. [Dynamic among periodontal disease, stress, and adverse pregnancy outcomes.](#) *Rev Salud Publica (Bogota).* 2010 Apr;12(2):276-86.
48. Rai B, Kaur J, Anand SC, Jacobs R. [Salivary stress markers, stress, and periodontitis: a pilot study.](#) *J Periodontol.* 2011 Feb;82(2):287-92.
49. Weidlich, P., Cimoës, R., Pannuti, C. M., Oppermann, R. V. Association between periodontal diseases and systemic diseases. *Braz Oral Res.* 2008, 22 Suppl 1. 32-43.
50. Kinane DF, Shiba H, Hart TC. [The genetic basis of periodontitis.](#) *Periodontol 2000.* 2005;39:91-117.
51. Shapira L, Wilensky A, Kinane DF. [Effect of genetic variability on the inflammatory response to periodontal infection.](#) *J Clin Periodontol.* 2005;32 Suppl 6:72-86.
52. Vidal, F., Figueredo, C. M., Cordovil, I., Fischer, R. G. 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). 786-791.
53. Engebretson, S., Chertog, R., Nichols, A., Hey-Hadavi, J., Celenti, R., Grbic, J. Plasma levels of tumour necrosis factor-alpha in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Clin Periodontol.* 2007, 34 (1). 18-24.
54. Tariq M, Iqbal Z, Ali J, Baboota S, Talegaonkar S, Ahmad Z, Sahni JK. [Treatment modalities and evaluation models for periodontitis.](#) *Int J Pharm Investig.* 2012 Jul;2(3):106-22.
55. Pinho Mde N, Oliveira RD, Novaes AB Jr, Voltarelli JC. [Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment.](#) *Braz Dent J.* 2009;20(5):355-64.
56. Muthukumar S, Suresh R. [Community periodontal index of treatment needs index: an indicator of anaerobic periodontal infection.](#) *Indian J Dent Res.* 2009 Oct-Dec;20(4):423-5.

57. Borges MA, Figueiredo LC, Brito RB Jr, Favari M, Feres M. [Microbiological composition associated with vitamin D receptor gene polymorphism in chronic periodontitis.](#) Braz Oral Res. 2009 Apr-Jun;23(2):203-8.
58. Ribeiro Edel P, Bittencourt S, Nociti-Júnior FH, Sallum EA, Sallum AW, Casati MZ. [The effect of one session of supragingival plaque control on clinical and biochemical parameters of chronic periodontitis.](#) J Appl Oral Sci. 2005 Sep;13(3):275-9.
59. Lanning SK, Pelok SD, Williams BC, Richards PS, Sarment DP, Oh TJ, McCauley LK. [Variation in periodontal diagnosis and treatment planning among clinical instructors.](#) J Dent Educ. 2005 Mar;69(3):325-37.
60. Kantarci A, Van Dyke TE. [Resolution of inflammation in periodontitis.](#) J Periodontol. 2005 Nov;76(11 Suppl):2168-74. Review.
61. Kinney JS, Ramseier CA, Giannobile WV. [Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis.](#) Ann N Y Acad Sci. 2007 Mar;1098:230-51.
62. Romano F, Barbui A, Aimetti M. [Periodontal pathogens in periodontal pockets and in carotid atheromatous plaques.](#) Minerva Stomatol. 2007 Apr;56(4):169-79.
63. Leuckfeld I, Obregon-Whittle MV, Lund MB, Geiran O, Bjørtuft Ø, Olsen I. [Severe chronic obstructive pulmonary disease: association with marginal bone loss in periodontitis.](#) Respir Med. 2008 Apr;102(4):488-94.
64. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. [Relationship between periodontal infections and systemic disease.](#) Clin Microbiol Infect. 2007 Oct;13 Suppl 4:3-10. Review.
65. Ouyang XY. [Association between periodontal disease and coronary heart disease.](#) Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2008 Feb 18;40(1):112-5. Review.
66. Meyer MS, Joshipura K, Giovannucci E, Michaud DS. [A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer.](#) Cancer Causes Control. 2008 Nov;19(9):895-907.
67. Karels, AJ., Cooper, BR. Obesity and Its Role in Oral Health. The Internet Journal of Allied Health Sciences and Practice, 2007, Vol. 5.

68. WHO Obezite Raporu, Updated: 2013, erişim adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>. 2013
69. James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *Journal of internal medicine*, 2008, 263:336-352.
70. Kopelman P. Health risk associated with overweight and obesity. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 2007, 8:13-17.
71. Nguyen DM, El-Serag HB. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology clinics of North America*. 2010 Mar;39(1):1-7.
72. WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health 2012. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/index.html>. 2012.
73. Ritchie CS. Obesity and periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 2007, 44:154-163.
74. Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*, 2010, 81:1708-1724.
75. Suvan J, D'Aiuto F, David R, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 2011, 12:381-404.
76. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN and Pischon T. Obesity, Inflammation, and Periodontal Disease. *Journal of dental research*, 2007, 86: 400.
77. Al-zahrani, MS., Bissada, NF., Borawski, EA. Obesity and Periodontal Disease in Young Middle-Aged, and Older Adults. *J. Periodontol.*, 2003, 74: 610- 61.
78. Bezerra, B., De, B., Sallum, EA., Sallum, AW. Obesity and periodontal disease: why suggest such relationship? An overview. *Braz. J. Oral Sci.*, 2007, Vol. 6, 23: 1420–1422.
79. Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2007;43:254-66.

80. Türkiye Obezite Araştırma Derneği. Obesity Profile of Turkey. 2009. <http://www.obezitearastirma.org/Calismalarimiz.aspx?MenuID=2&ID=66>.
81. Türkiye obezite (şişmanlık) ile mücadele ve kontrol programı (2010-2014), T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2015, Ankara.
82. World Health Organization. Nutrition, physical activity and obesity in Turkey.2013.
83. Dalla Vecchia CF., Susin C., Rosing CK., Oppermann RV., Albandar J.M. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. J Periodontol., 2005, 76(10): 1721-1728.
84. World Health Organization. Global database on Body Mass Index. <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>.
85. Ekuni D, Yamamoto T, Koyama R, Tsuneishi M, Naito K, Tobe K. Relationship between body mass index and periodontitis in young Japanese adults. Journal of periodontal research. 2008 Aug;43(4):417-21.
86. Falagas, M.E, Kompoti, M. Obesity and infection. Lancet Infect. Dis., 2006, 6: 438–446.
87. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, et al. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. Journal of periodontal research. 2005 Aug;40(4):346-53.
88. Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines and inflammation. J. Allergy Clin. Immunol, 2005, 115: 913-919.
89. <http://www.who.int/mediacentre>. 2017. Obesity and overweight.
90. Forsythe, LK., Wallace, JMW., Livingstone, MBE. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. Nutrition Research reviews. 2008, 21: 117- 133.
91. Khader, YS., Bawadi, HA., Haroun, TF., Alomari, M., Tayyem, RF. The association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan. J. Clin. Periodontol., 2008, 36(1): 18-24.
92. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. Journal

of periodontology. 2005 Nov;76(11 Suppl):2075-84.

93. Linden, G., Patterson, C., Evans, A., Kee, F. Obesity and periodontitis in 60–70 year-old men. *J. Clin. Periodontol.*, 2007, 34: 461-466.
94. Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawski EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *Journal of periodontology*. 2003 May;74(5):610-5.
95. Ritchie CS. Obesity and periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2007;44:154-63.
96. Altay U, Gurgan CA, Agbaht K. Changes in inflammatory and metabolic parameters after periodontal treatment in patients with and without obesity. *Journal of periodontology*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Jan;84(1):13-23.
97. Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*. 2010 Dec;81(12):1708-24.
98. Saxlin T, Ylostalo P, Suominen-Taipale L, Mannisto S, Knuuttila M. Association between periodontal infection and obesity: results of the Health 2000 Survey. *Journal of clinical periodontology*. 2011 Mar;38(3):236-42.
99. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *Journal of dental research*. 2007 May;86(5):400-9.
100. Han DH, Lim SY, Sun BC, Paek DM, Kim HD. Visceral fat area-defined obesity and periodontitis among Koreans. *Journal of clinical periodontology*. 2010 Feb;37(2):172-9.
101. Reeves AF, Rees JM, Schiff M, Hujoel P. Total body weight and waist circumference associated with chronic periodontitis among adolescents in the United States. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006 Sep;160(9):894-9.
102. Ylostalo P, Suominen-Taipale L, Reunanen A, Knuuttila M. Association between body weight and periodontal infection. *Journal of clinical periodontology*. 2008 Apr;35(4):297-304.

103. Iacopino AM. Relationship between obesity and periodontal disease: increasing evidence. *J Can Dent Assoc.* 2009 Mar;75(2):92-3.
104. Morita I, Okamoto Y, Yoshii S, Nakagaki H, Mizuno K, Sheiham A, Sabbah W. Five-Year Incidence of Periodontal Disease Is Related to Body Mass Index. *J Dent Res* 2011; 90: 199.
105. Mathes WF., Kelly SA., Pomp D. Advances in comparative genetics: influence of genetics on obesity. *The British journal of nutrition*, 2011, 106:1-10.
106. Pataro AL, Costa FO, Cortelli SC, Cortelli JR, Abreu MH, Costa JE. Association between severity of body mass index and periodontal condition in women. *Clinical oral investigations.* 2012 Jun;16(3):727-34.
107. Alabdulkarim M, Bissada N, Al-Zahrani M, Ficara A, Siegel B. Alveolar bone loss in obese subjects. *J Int Acad Periodontol* 2005; 7(2): 34-38.
108. Day FR., Loos RJ. Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies. *Journal of nutrigenetics and nutrigenomics*, 2011, 4:222-238.
109. Deschner J, Eick S, Damanaki A, Nokhbehshaim M. [The role of adipokines in periodontal infection and healing.](#) *Mol Oral Microbiol.* 2014 Dec;29(6):258-69.
110. Sato T., Ida T., Nakamura Y., Shiimura Y., Kangawa K., Kojima M. Physiological roles of ghrelin on obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2014 Sep-Oct;8(5):e405-413.
111. Butterick TA., Billington CJ., Kotz CM., Nixon JP. Orexin: pathways to obesity resistance? *Rev Endocr Metab Disord.* 2013 Dec;14(4):357-364.
112. Andriankaja OM, Sreenivasa S, Dunford R, DeNardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Australian Dental Journal* 2010; 55: 252–259.
113. Dumitrescu AL, Kawamura M, Involvement of psychosocial factors in the association of obesity with periodontitis, *Journal of Oral Science* 2010; 52: 115-124.
114. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(7): 438- 446.

115. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5): 911-919; quiz 920.
116. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548-2556.
117. Saxlin T, Suominen-Taipale L, Kattainen A, Marniemi J, Knuutila M, Ylöstalo P. Association between serum lipid levels and periodontal infection. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 1040–1047.
118. 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. *Journal of periodontology*. 2013 May;84(5):624-33.
119. 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 Aug;81(8):1118-23.
120. Stenholm S, Metter EJ, Roth GS, Ingram DK, Mattison JA, Taub DD et al. Relationship between plasma ghrelin, insulin, leptin, interleukin 6, adiponectin, testosterone and longevity in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Clin Exp Res* 2011; 23(2): 153-158.
121. Purwar P, Khan MA, Mahdi AA, Pandey S, Singh B, Dixit J, Sareen S. [Salivary and serum leptin concentrations in patients with chronic periodontitis.](#) *J Periodontol*. 2015 Apr;86(4):588-94.
122. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol*, 2000; 68(4): 437-446.
123. Bernotiene E, Palmer G, Gabay C. The role of leptin in innate and adaptive immune responses. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(5): 217.
124. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 413-437.
125. Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiol Behav* 2004; 81(2): 223-241.
126. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8): 3165-3172.

127. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Gingival crevicular fluid and serum leptin: their relationship to periodontal health and disease. *J Clin Periodontol* 2007a; 34(6): 467-472.
128. Jain H, Mulay S. [Relationship between periodontitis and systemic diseases: leptin, a new biomarker?](#) *Indian J Dent Res.* 2014 Sep- Oct;25(5):657-61.
129. Gangadhar V, Ramesh A, Thomas B. [Correlation between leptin and the health of the gingiva: a predictor of medical risk.](#) *Indian J Dent Res.* 2011 Jul-Aug;22(4):537-41.
130. Ay ZY, Kırzioğlu FY, Tonguç MO, Sütçü R, Kapucuoğlu N. [The gingiva contains leptin and leptin receptor in health and disease.](#) *Odontology.* 2012 Jul;100(2):222-31.
131. Johnson RB, Serio FG. [Leptin within healthy and diseased human gingiva.](#) *J Periodontol.* 2001 Sep;72(9):1254-7.
132. Bozkurt, FY., Ay, ZY., Sütçü, R., Delibaş, N., Demirel, R. Gingival Crevicular Fluid Leptin Levels in Periodontitis Patients With Long-Term and Heavy Smoking. *J. Periodontol.*, 2006, **77**: 634-640.
133. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Leptin levels in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *J Periodontal Res.* 2007 Aug;42(4):300-4.
134. Purwar P, Khan MA, Gupta A, Mahdi AA, Pandey S, Singh B, et al. The effects of periodontal therapy on serum and salivary leptin levels in chronic periodontitis patients with normal body mass index. *Acta Odontol Scand.* 2015 Nov;73(8):633-41.
135. Tabari ZA, Azadmehr A, Nohekhan A, Naddafpour N, Ghaedi FB. [Salivary visfatin concentrations in patients with chronic periodontitis.](#) *J Periodontol.* 2014 Aug;85(8):1081-5.
136. Raghavendra NM, Pradeep AR, Kathariya R, Sharma A, Rao NS, Naik SB. [Effect of non surgical periodontal therapy on gingival crevicular fluid and serum visfatin concentration in periodontal health and disease.](#) *Dis Markers.* 2012;32(6):383-8.
137. Pradeep AR, Raghavendra NM, Prasad MV, Kathariya R, Patel SP, Sharma A. [Gingival crevicular fluid and serum visfatin concentration: their](#)

- [relationship in periodontal health and disease.](#) J Periodontol. 2011 Sep;82(9):1314-9.
138. [Türer ÇÇ, Ballı U, Güven B, Çetinkaya BÖ, Keleş GC.](#) Visfatin levels in gingival crevicular fluid and serum before and after non-surgical treatment for periodontal diseases. [J Oral Sci.](#) 2016; 58(4):491-499.
139. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*, 2007, 178: 1748-58.
140. Tabari ZA, Ghaedi FB, Azadmehr A, Nohekhan A, Tabrizi MA, Ardakani MR, Naddafpour N. [Salivary Visfatin Concentration in Response to Non-surgical Periodontal Therapy.](#) J Clin Diagn Res. 2015 Apr;9(4):ZC05-8.
141. Abolfazli N, Jabali S, Saleh Saber F, Babaloo Z, Shirmohammadi A. [Effect of Non-surgical Periodontal Therapy on Serum and Salivary Concentrations of Visfatin in Patients with Chronic Periodontitis.](#) J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2015 Winter;9(1):11-7.
142. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005, 307: 426-30.
143. Özcan E, Saygun NI, Serdar MA, Kubar A, Bengi VU. [Porphyromonas gingivalis and Epstein-Barr Virus Are Associated With Increased Levels of Visfatin in Gingival Crevicular Fluid.](#) J Periodontol. 2016 Apr;87(4):443-51.
144. Özcan E, Saygun NI, Serdar MA, Kurt N. [Evaluation of the salivary levels of visfatin, chemerin, and progranulin in periodontal inflammation.](#) Clin Oral Investig. 2015 May;19(4):921-8.
145. Perlstein MI, Bissada NF. [Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats.](#) Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1977 May;43(5):707-19.
146. Nishimura F, Murayama Y. [Periodontal inflammation and insulin resistance--lessons from obesity.](#) J Dent Res. 2001 Aug;80(8):1690-4.

147. Tomofuji T, Furuta M, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Iwasaki Y, Morita M. [Relationships between eating habits and periodontal condition in university students.](#) J Periodontol. 2011 Dec;82(12):1642-9.
148. Alabdulkarim M. et all. Alveolar bone loss in obese subjects. 2005. J Int Acad Periodontol.
149. Zuza EP, Barroso EM, Carrareto AL, Pires JR, Carlos IZ, Theodoro LH, Toledo BE. [The role of obesity as a modifying factor in patients undergoing non-surgical periodontal therapy.](#) J Periodontol. 2011 May;82(5):676-82.
150. 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 Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2003 Jul-Sep;4(3):259-66.
151. Tomofuji T, Yamamoto T, Tamaki N, Ekuni D, Azuma T, Sanbe Tet al. Effects of obesity on gingival oxidative stress in a rat model. J Periodontol 2009b; 80(8): 1324-1329.
152. Boesing F, Patino JS, da Silva VR, Moreira EA. The interface between obesity and periodontitis with emphasis on oxidative stress and inflammatory response. Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2009 May;10(3):290-7.
153. Al-Aubaidy HA, Jelinek HF. Oxidative DNA damage and obesity in type 2 diabetes mellitus. European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies. 2011 Jun;164(6):899-904.
154. Khan NI, Naz L, Yasmeen G. Obesity: an independent risk factor for systemic oxidative stress. Pakistan journal of pharmaceutical sciences. 2006 Jan;19(1):62-5.
155. Boesing F, Patino J.S, da Silva V.R, Moreira E.A. The interface between obesity and periodontitis with emphasis on oxidative stress and inflammatory response. Obes Rev 2009; 10: 290-297.
156. Esposito, K., Ciotola, M., Giugliano, D. Oxidative stress in the Metabolic Syndrome. Journal of endocrinological investigation, 2006, 29:791-795.
157. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human

- disease. The international journal of biochemistry & cell biology, 2007, 39:44-84.
158. Çanakçı C. F., Çiçek Y., Çanakçı V., Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases, Biocemstry (Moscow), 2005, 70:6, 619-628.
 159. Sawamoto Y., Sugano N., Tanaka H., Ito K., Detection of periodontopathic bacteria and an oxidative stress marker in saliva from periodontitis patients, Oral Microbiol Immunol, 2005, 20, 216-220.
 160. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. J Dent Res 2010;89(11): 1241-1246.
 161. 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 Jul-Sep;4(3):e163-246.
 162. Waddington RJ, Moseley R, Embery G. Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. Oral Diseases, 2000, 6:138-151.
 163. [Takane M](#), [Sugano N](#), [Iwasaki H](#), [Iwano Y](#), [Shimizu N](#), [Ito K](#). New biomarker evidence of oxidative DNA damage in whole saliva from clinically healthy and periodontally diseased individuals. Journal of periodontology, 2002, 73:551-554.
 164. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants. Nutrition. 2000 Jul-Aug;16(7-8):716-8.
 165. Chapple L.C., Matthews J.B., The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction, Periodontology 2000, 2007, 43, 160-232.
 166. Murdolo G, Piroddi M, Luchetti F, Tortoioli C, Canonico B, Zerbinati C, et al. Oxidative stress and lipid peroxidation by-products at the crossroad between adipose organ dysregulation and obesity-linked insulin resistance. Biochimie. 2013 Mar;95(3):585-94.

167. Canakçi CF, Tatar A, Canakçi V, Cicek Y, Oztas S, Orbak R. New evidence of premature oxidative DNA damage: mitochondrial DNA deletion in gingival tissue of patients with periodontitis. *Journal of periodontology*, 2006, 77:1894- 1900.
168. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant physiology*. 2006 Jun;141(2):312-22.
169. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *The Journal of nutritional biochemistry*, 2007, 18:567-579.
170. Borges I Jr, Moreira EA, Filho DW, de Oliveira TB, da Silva MB, Fröde TS. Proinflammatory and oxidative stress markers in patients with periodontal disease. *Mediators Inflamm*. 2007, 45794.
171. Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H. Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: The challenge of antioxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Crit Rev Oral Biol M*. 1999 Nov;10(4):458-76.
172. Krol K., Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in the pathogenesis of periodontitis, *Ann Acad Med Stetin* 2004, 50:2, 135-148,
173. Masi S, Salpea KD, Li K, Parkar M, Nibali L, Donos N, et al. Oxidative stress, chronic inflammation, and telomere length in patients with periodontitis. *Free radical biology & medicine*. 2011 Mar 15;50(6):730-5.
174. Matsuzawa-Nagata N, Takamura T, Ando H, Nakamura S, Kurita S, Misu H, et al. Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity. *Metabolism* 2008; 57: 1071-1077.
175. Kendall H.K., Marshall R.I., Bartold P. M., Nitric oxide and tissue destruction, *Oral disease*, 2001, 7, 2-10.
176. Daghigh, F., Borghaei, R.C., Thornton, R.D., Bee, J.H. Human gingival fibroblasts produce nitric oxide in response to proinflammatory cytokines. *J Periodontol*, 2002, 73, 392-400.

177. Catoi AF, Parvu A, Galea RF, Pop ID, Muresan A, Catoi C. Nitric oxide, oxidant status and antioxidant response in morbidly obese patients: the impact of 1-year surgical weight loss. *Obes Surg.* 2013 Nov;23(11):1858-63.
178. Reher VG, Zenóbio EG, Costa FO, Reher P, Soares RV. Nitric oxide levels in saliva increase with severity of chronic periodontitis. *J Oral Sci.* 2007 Dec;49(4):271-6.
179. Batista, A.C., Silva, T.A., Chun, J.H., Lara, V.S. Nitric oxide synthesis and severity of human periodontal disease. *Oral Diseases*, 2002, 8, 254-260.
180. Brennan, P.A., Thomas, G.J., Langdon, J.D. The role of nitric oxide in oral diseases. *Archives of Oral Biology*, 2003, 48, 93-100.
181. Poorsattar Bejeh-Mir A, Parsian H, Akbari Khoram M, Ghasemi N, Bijani A, Khosravi-Samani M. [Diagnostic Role of Salivary and GCF Nitrite, Nitrate and Nitric Oxide to Distinguish Healthy Periodontium from Gingivitis and Periodontitis.](#) *Int J Mol Cell Med.* 2014 Summer;3(3):138-45.
182. Tözüm TF, Türkyılmaz I, Yamalik N, Tümer C, Kiliñç A, Kiliñç K, Karabulut E, Eratalay K. 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.* 2005 Jul-Aug;20(4):547-56.
183. Alayan J, Ivanovski S, Gemmell E, Ford P, Hamlet S, Farah CS. Deficiency of iNOS contributes to Porphyromonas gingivalis-induced tissue damage. *Oral Micro-biol Immunol.* 2006; 21:360–365.
184. Kim S-J, Choi E-Y, Choi Y-J, Lee J-Y, Choi J-I, Choi I- S. Surface associated material from Porphyromonas gingivalis stimulates the release of nitric oxide by inducing expression of inducible nitric oxide synthase. *Microbe Infect* 2006;8:470e7.
185. Hendek MK, Erdemir EO, Kisa U, Ozcan G. [Effect of initial periodontal therapy on oxidative stress markers in gingival crevicular fluid, saliva, and serum in smokers and non-smokers with chronic periodontitis.](#) *J Periodontol.* 2015 Feb;86(2):273-82.

186. Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *J Dent Res* 2009; 88(6): 503-518.
187. Ohnishi T, Bandow K, Kakimoto K, Machigashira M, Matsuyama T, Matsuguchi T. Oxidative stress causes alveolar bone loss in metabolic syndrome model mice with type 2 diabetes. *J Periodont Res* 2009; 44:43–51.
188. Sharma P, Mishra S, Ajmera P, Mathur S. Oxidative stress in metabolic syndrome. *Indian J Clin Biochem* 2005;20:145-149.
189. Kusano C, Frerari B. Total antioxidant capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *Journal of cell and molecular biology*, 2008, 7:1-15.
190. Pendyala G, Thomas B, Kumari S. The challenge of antioxidants to free radicals in periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2008 Sep;12(3):79-83.
191. Nagler RM, Klein I, Zarzhevsky N, Drigues N, Reznick AZ. Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva. *Free radical biology & medicine*. 2002 Feb 1;32(3):268-77.
192. Demir A, Erenberg U, Özgen İ, Özkaya E, Türkmen A, Dündaröz M, et al. Total antioxidant and oxidant status in obese children without insulin resistance. *Dicle Medical Journal*. 2014 ;41(2):257-61.
193. Moore S, Calder KA, Miller NJ, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of saliva and periodontal disease. *Free radical research*. 1994 Nov-Dec;21(6):417-25.
194. 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. *Australian dental journal*. 2010 Mar;55(1):70-8.
195. Mayne S.T., Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research, *J.Nutr*. 2003, 133, 933-940.
196. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *Journal of clinical*

- periodontology, 2004, 31:515-521.
197. Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. *Journal of clinical periodontology*, 2002, 29:189-194
 198. Konopka T., Krol K., Kopec W., Gerber H., Total antioxidant status and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels in gingival and peripheral blood of periodontitis patients, *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2007, 55, 1-7.
 199. Akalin FA, Baltacioglu E, Alver A, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in pregnant women with chronic periodontitis. *Journal of periodontology*. 2009 Mar;80(3):457- 67.
 200. Çanakçı V., Yıldırım A., Çanakçı C.F., Eltaş A., Çiçek Y., Çanakçı 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: 1-10.
 201. Diab-Ladki R, Pellat B, Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases. *Clinical oral investigations*. 2003 Jun;7(2):103-7.
 202. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2007 Sep;18(9):567-79.
 203. Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cellular & molecular biology letters*. 2005;10(2):255-64.
 204. Mathur A, Mathur L, Manohar B, Mathur H, Shankarapillai R, Shetty N, et al. Antioxidant therapy as monotherapy or as an adjunct to treatment of periodontal diseases. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2013 Jan;17(1):21-4.
 205. Akbayram S, Doğan M, Akgün C, Mukul Y, Peker E, Bay A, Caksen H, Oner AF. The association of oxidant status and antioxidant capacity in children with acute and chronic ITP. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2010, 32:277- 281.

206. Bostanci V, Toker H, Senel S, Ozdemir H, Aydin H. Effect of chronic periodontitis on serum and gingival crevicular fluid oxidant and antioxidant status in patients with familial Mediterranean fever before and after periodontal treatment. *Journal of periodontology*. 2014 May;85(5):706-12.
207. Chapple IL. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *Journal of clinical periodontology*. 1997 May;24(5):287- 96.
208. Esen C, Alkan BA, Kirnap M, Akgul O, Isikoglu S, Erel O. The effects of chronic periodontitis and rheumatoid arthritis on serum and gingival crevicular fluid total antioxidant/oxidant status and oxidative stress index. *Journal of periodontology*. 2012 Jun;83(6):773-9.
209. Akpinar A, Toker H, Ozdemir H, Bostanci V, Aydin H. The effects of non-surgical periodontal therapy on oxidant and anti-oxidant status in smokers with chronic periodontitis. *Archives of oral biology*. 2013 Jun;58(6):717-23.
210. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free radical biology & medicine*. 2000 Dec;29(11):1106-14.
211. Chapple IL, Milward MR, Dietrich T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *J Nutr*. 2007 Mar;137(3):657-64.
212. Shirzaiy M, Ansari SM, Dehghan JH, Ghaeni SH. [Total anti-oxidant capacity of saliva in chronic periodontitis patients before and after periodontal treatment](#). *J Nepal Health Res Counc*. 2014 Sep-Oct;12(28):172-6.
213. AlMoharib HS, AlMubarak A, AlRowis R, Geevarghese A, Preethanath RS, Anil S. [Oral fluid based biomarkers in periodontal disease: part 1. Saliva](#). *J Int Oral Health*. 2014 Jul;6(4):95-103.
214. Spielmann N, Wong DT. [Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives](#). *Oral Dis*. 2011 May;17(4):345-54.
215. Kalburgi V, Leburu S, Warad S. Saliva as a surrogate to explore the association between lipid profiles and chronic periodontitis: A case-control study. *Dent Res J (Isfahan)*. 2014 Nov;11(6):619-23.

216. Ueno M, Takeuchi S, Takehara S, Kawaguchi Y. [Saliva viscosity as a potential risk factor for oral malodor.](#) Acta Odontol Scand. 2014 Nov;72(8):1005-9.
217. Gupta N, Gupta ND, Gupta A, Khan S, Bansal N. [Role of salivary matrix metalloproteinase-8 \(MMP-8\) in chronic periodontitis diagnosis.](#) Front Med. 2015 Mar;9(1):72-6.
218. Morelli T, Stella M, Barros SP, Marchesan JT, Moss KL, Kim SJ, Yu N, Aspiras MB, Ward M, Offenbacher S. [Salivary biomarkers in a biofilm overgrowth model.](#) J Periodontol. 2014 Dec;85(12):1770-8.
219. Singh P, Gupta ND, Bey A, Khan S. [Salivary TNF-alpha: A potential marker of periodontal destruction.](#) J Indian Soc Periodontol. 2014 May;18(3):306-10.
220. Anand PS, Kamath KP, Anil S. [Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in Helicobacter pylori infection.](#) World J Gastroenterol. 2014 May 21;20(19):5639-53.
221. Inenaga K, Inangaki T, Hosokawa R, Ono K. [Parotid salivary secretion induced by stimulation of periodontal regions with toothbrush in humans.](#) J Med Invest. 2009;56 Suppl:277.
222. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. [Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions.](#) Periodontol 2000. 2009;50:52-64.
223. Gonçalves Lda R, Soares MR, Nogueira FC, Garcia C, Camisasca DR, Domont G, Feitosa AC, Pereira Dde A, Zingali RB, Alves G. [Comparative proteomic analysis of whole saliva from chronic periodontitis patients.](#) J Proteomics. 2010 May 7;73(7):1334-41.
224. Srinath R, Acharya AB, Thakur SL. [Salivary and gingival crevicular fluid melatonin in periodontal health and disease.](#) J Periodontol. 2010 Feb;81(2):277-83.
225. Iwano Y, Sugano N, Matsumoto K, Nishihara R, Iizuka T, Yoshinuma N, Ito K. [Salivary microbial levels in relation to periodontal status and caries development.](#) J Periodontal Res. 2010 Apr;45(2):165-9.

226. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, Campell CL, Humphries RL, et al. [Current developments in salivary diagnostics](#). *Biomark Med*. 2010 Feb;4(1):171-89.
227. Modéer T, Blomberg CC, Wondimu B, Julihn A, Marcus C. [Association between obesity, flow rate of whole saliva, and dental caries in adolescents](#). *Obesity (Silver Spring)*. 2010 Dec;18(12):2367-73.
228. Khalili J, Biloklytska HF. [Salivary calcium: a risk indicator in periodontal disease](#). *Clin Chem Lab Med*. 2010 Sep;48(9):1361-2.
229. Nabors TW, McGlennen RC, Thompson D. [Salivary testing for periodontal disease diagnosis and treatment](#). *Dent Today*. 2010 Jun;29(6):53-4, 56, 58-60; quiz 61.
230. Mirrieles J, Crofford LJ, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR 3rd, Ebersole JL, Miller CS. [Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease](#). *J Clin Periodontol*. 2010 Dec;37(12):1068-74.
231. Rai B, Kaur J, Anand SC, Jacobs R. [Salivary stress markers, stress, and periodontitis: a pilot study](#). *J Periodontol*. 2011 Feb;82(2):287-92.
232. Silness J., Löe H., Periodontal disease in pregnancy. II.correletion between oral hygiene and periodontal condition, *Acta odontol Scand*. 1964, 22:121-135.
233. Löe H., Silness J., Periodontal disease in pregnancy I. prevelance and severity, *Acta Odontol Scand* 1963, 21: 531-551.
234. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. [Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases](#). *Periodontol 2000*. 2016 Feb;70(1):164-83.
235. Renvert S, Persson RE, Persson GR. [Tooth loss and periodontitis in older individuals: results from the Swedish National Study on Aging and Care](#). *J Periodontol*. 2013 Aug;84(8):1134-44.
236. Aydin S, Halifeoglu I, Ozercan IH, Erman F, Kilic N, Aydin S, et al. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides*. 2005 Apr;26(4):647-52.
237. Selvarajan S, Perumalsamy R, Emmadi P, Thiagarajan R, Namasivayam A. Association between gingival crevicular fluid leptin levels and periodontal

- status – A biochemical study on Indian patients. J Clin Diagn Res. 2015 May;9(5):ZC48-53.
238. Khorsand A, Kadmi M, Yaghobee S, Torabi S, Kharrazifard MJ, Mohammadnejhad F. [Evaluation of Salivary Leptin Levels in Healthy Subjects and Patients with Advanced Periodontitis](#). J Dent (Tehran). 2016 Jan;13(1):1-9.
239. Gangadhar V, Ramesh A, Thomas B. Correlation between leptin and the health of the gingiva: A predictor of medical risk. Indian J Dent Res. 2011 Jul- Aug;22(4):537-41.
240. Nokhbehshaim M, Keser S, Nogueira AV, Jäger A, Jepsen S, Cirelli JA, et al. Leptin effects on the regenerative capacity of human periodontal cells. Int J Endocrinol. 2014;2014:180304.
241. Pradeep AR, Raghavendra NM, Sharma A, et al. Association of serum and crevicular visfatin levels in periodontal health and disease with type 2 diabetes mellitus. J Periodontol 2012;83:62.
242. Han DH, Kim MS, Shin HS, Park KP, Kim HD. Association between periodontitis and salivary nitric oxide metabolites among community elderly Koreans. J Periodontol. 2013 Jun;84(6):776-84.
243. Parwani SR, Chitnis PJ, Parwani RN. Salivary nitric oxide levels in inflammatory periodontal disease - a case-control and interventional study. Int J Dent Hyg 2012;10:67-73.
244. Menaka KB, Ramesh A, Thomas B, et al. Estimation of nitric oxide as an inflammatory marker in periodontitis. J Indian Soc Periodontol 2009;13:75-8.
245. Sundar NM, Krishnan V, Krishnaraj S, Hemalatha VT, Alam MN. [Comparison of the salivary and the serum nitric oxide levels in chronic and aggressive periodontitis: a biochemical study](#). J Clin Diagn Res. 2013 Jun;7(6):1223-7.
246. Hirose M, Ishihara K, Saito A, Nakagawa T, Yamada S, Okuda K. Expression of cytokines and inducible nitric oxide in inflamed gingival tissues. Journal Periodontal. 2001; 72:590-97.

247. Una M, EI-Shinawi, Mohammed EI-Saeed Elewa, Fagr EI-Shahaat. Role of nitric oxide and cotinine in periodontal disease. *Journal of Oral Sciences*. 2007;34:1483-87.
248. 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 Periodontal Res*. 2005 Apr; 40(2):168-75.
249. Lappin DF, Kjeldsen M, Sander L, Kinane DF. Inducible Nitric oxide synthase expression in periodontitis. *J Periodont Res* 2000; 35:369–373.
250. Aurer A, Aleksić J, Ivić-Kardum M, Aurer J, Culo F. [Nitric oxide synthesis is decreased in periodontitis.](#) *J Clin Periodontol*. 2001 Jun;28(6):565-8.
251. Artese L, Piattelli A, de Gouveia Cardoso LA, et al. Immunoexpression of angiogenesis, nitric oxide synthase, and proliferation markers in gingival samples of patients with aggressive and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010;81:718-26.
252. Ozer L, Elgun S, Ozdemir B, et al. Arginine-nitric oxide polyamine metabolism in periodontal disease. *J Periodontol* 2011;82:320-8.
253. Baltacıoğlu E, Yuva P, Aydın G, Alver A, Kahraman C, Karabulut E, Akalin FA. 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: 1432-1441.
254. Baltacıoğlu E, Kehribar MA, Yuva P, Alver A, Atagün OS, Karabulut E, Akalin FA. Total oxidant status and bone resorption biomarkers in serum and gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Periodontol*. 2014 Feb;85(2):317-26.
255. Dursun E, Akalin FA, Genc T, Cinar N, Erel O, Yildiz BO. [Oxidative Stress and Periodontal Disease in Obesity.](#) *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(12):e3136.
256. 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: 1547-1554.

257. Novakovic N, Todorovic T, Rakic M, Milinkovic I, Dozic I, Jankovic S Et al. Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of tissue status and treatment outcome. *J Periodontal Res* 2014; 49: 129-136.
258. 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: 345-352.
259. Miricescu D, Totan A, Calenic B, Mocanu B, Didilescu A, Mohora M, et al. Salivary biomarkers: relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis. *Acta Odontol Scand* 2014; 72: 42-47.
260. Guarnieri C, Zucchelli G, Bernardi F, Scheda M, Valentini AF, Calandriello M. [Enhanced superoxide production with no change of the antioxidant activity in gingival fluid of patients with chronic adult periodontitis.](#) *Free Radic Res Commun.* 1991;15(1):11-6.
261. Su H, Gornitsky M, Velly AM, Yu H, Benarroch M, Schipper HM. [Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease.](#) *Free Radic Biol Med.* 2009 Apr 1;46(7):914-21.
262. Muñoz-Torres FJ, Jiménez MC, Rivas-Tumanyan S, Joshipura KJ. Associations between measures of central adiposity and periodontitis among older adults. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2014 Apr;42(2):170-7.
263. Palle AR, Reddy CM, Shankar BS, Gelli V, Sudhakar J, Reddy KK. Association between obesity and chronic periodontitis: a cross-sectional study. *J Contemp Dent Pract.* 2013 Mar 1;14(2):168-73.
264. Gorman A, Kaye EK, Nunn M, Garcia RI. Changes in body weight and adiposity predict periodontitis progression in men. *J Dent Res.* 2012 Oct;91(10):921-6.
265. Jimenez M, Hu FB, Marino M, Li Y, Joshipura KJ. Prospective associations between measures of adiposity and periodontal disease. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Aug;20(8):1718.

266. De Castilhos ED, Horta BL, Gigante DP, Demarco FF, Peres KG, Peres MA. Association between obesity and periodontal disease in young adults: a population-based birth cohort. *J Clin Periodontol.* 2012 Aug;39(8):717-24.
267. Söylemez N, Demirbağ R, Sezen Y, Yıldız A, Akpınar O. [The levels of the leptin and adiponectin according to body mass index and their relationship with oxidative parameters.](#) *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010 Oct;10(5):391-6.
268. Horoz M, Aslan M, Koylu AO, Bolukbas C, Bolukbas FF, Selek S, Erel O. [The relationship between leptin level and oxidative status parameters in hemodialysis patients.](#) *Artif Organs.* 2009 Jan;33(1):81-5.
269. Shen XP, Zou SB, Wu HJ, Zhang Y. [\[The relationship between serum level of leptin and oxidative stress in patients with hyperglycemia crisis\].](#) *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2009 Jun;21(6):353-6.
270. Ku IA, Farzaneh-Far R, Vittinghoff E, Zhang MH, Na B, Whooley MA. Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *Atherosclerosis* 217(2), 2011, 503–508.
271. Dubey L, Zeng H-S, Wang H-J, Liu R-Y. Potential role of adipocytokine leptin in acute coronary syndrome. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 16(2), 2008, 124.
272. Momin AU, Melikian N, Shah AM et al. Leptin is an endothelial-independent vasodilator in humans with coronary artery disease: evidence for tissue specificity of leptin resistance. *Eur. Heart J.* 27(19), 2006, 2294–2299.
273. Vecchione C, Maffei A, Colella S et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt–endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes* 51(1), 2002, 168–173.
274. Koca C., Altan N., Dincel AS., Kosova F., Şahin D., Arslan M. Oxidative Stress and Serum Leptin Levels in Patients with Type 1 and 2 Diabetes Mellitus. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2008; 6(3): 99-107.
275. Ocak N, Dirican M, Ersoy A, Sarandol E. [Adiponectin, leptin, nitric oxide, and C-reactive protein levels in kidney transplant recipients: comparison with](#)

- [the hemodialysis and chronic renal failure.](#) Ren Fail. 2016 Nov;38(10):1639-1646.
276. Basati G, Razavi AE, Abdi S, Sarrafzadegan N. [Association of plasma leptin, homocysteine and nitric oxide levels with the presence and instability of coronary artery disease.](#) Biomark Med. 2014;8(3):405-12.
277. Joo BS, Park MJ, Kim CW, Lee KS, Joo JK. [Differential expression of visfatin, leptin, stromal cell derived factor-1 \$\alpha\$, endothelial nitric oxide synthase, and vascular endothelial growth factor in human leiomyomas.](#) Gynecol Endocrinol. 2017 Apr;33(4):306-310.
278. Chen S, Sun L, Gao H, Ren L, Liu N, Song G. [Visfatin and oxidative stress influence endothelial progenitor cells in obese populations.](#) Endocr Res. 2015;40(2):83-7.
279. Chelchowska M, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Rowicka G, Maciejewski TM, Mazur J. [Cord Blood Adiponectin and Visfatin Concentrations in relation to Oxidative Stress Markers in Neonates Exposed and Nonexposed In Utero to Tobacco Smoke.](#) Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:4569108.